UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Recherches sur la formylation directe des molécules organiques

Thèse
pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

DOCTORAT D'ÉTAT

présentée et soutenue le 15 Février 1950

PAR

JACQUES MAILLARD

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES
EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY :

MM. R. CHARONNAT, Président.
J. A. GAUTIER. Professeur.
R. MOREAU, Maître de Conférences.

ÉDITIONS SCIENTIFIQUES RIBER

117, Boulevard de Sébastopol, Paris - 2e — Gut. 44-50

Université de Paris

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1950 Série Etat, n° ...

THESES

pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie
(Doctorat d'Etat)

présentées et soutenues le Février 1950
par

Jacques MAILLARD
Licencié es-Sciences
Ex-interne des Hôpitaux de Paris

1ère thèse - Recherches sur la formylation directe des molécules organiques.

2ème thèse - Recherches sur la réactivité des halogènes dans les molécules organiques.
(proposition donnée par la Faculté

Jury
MM. R. CHARONNAT, Président
J.A. GAUTIER, Professeur
R. MOREAU, Maître de Conférences

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. René FABRE, Doyen
DELABY, Assesseur
G. CUVIER, Secrétaire
L. JEANDEL, Rédacteur

PROFESSEURS

MM. FABRE,	Toxicologie
DELABY,	Pharmacie chimique
SARTORY,	Microbiologie
PICON,	Chimie générale
MASCRE,	Botanique
FLEURY,	Chimie biologique
JANOT,	Pharmacie galénique
CHARONNAT,	Chimie organique
VALETTE,	Zoologie appliquée
BEDEL,	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie
PARIS,	Histoire Naturelle des médicaments simples d'origine végétale
GUILLOT,	Physique
GAUTIER,	Chimie Analytique
RAOUL,	Professeurs sans chaire
DOMANGE,	Professeurs sans chaire
CRETE	Professeurs sans chaire
COURTOIS	Professeurs sans chaire

Doyen honoraire : M. RADAIS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DELEPINE et LESEAU, Membres de l'Institut,
PERROT, COUTIERE, BOUGAULT, LUTZ, GORIS, HERISSEY, LAUNOY,
SOMMELET.

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	MORETTE,	Sciences physiques et chimiques
	CAVIER,	Sciences Naturelles
	LAMBIN (Melle)	Sciences Naturelles
	TRUHAUT,	Sciences physiques et chimiques
	MOREAU,	Sciences physiques et chimiques

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM.	CORRIEZ	Physique
	HARISPE, travaux pratiques de lère année	Chimie générale et pharmaceutique
	DEYSSON,	Botanique
	GERMAIN,	Microbiologie (Ch. de fonctions)
	GIRARD,	Chimie biologique
	MANGEOT,	T.P. 4ème année
	PIETTE,	Biologie animale
	RENAULT H.	Chimie analytique

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER

Bibliothécaire : Melle LAVAUD

A Monsieur le Professeur R. CHARONNAT

Professeur de Chimie Organique à la Faculté de Pharmacie de Paris

Pharmacien-Chef des Hôpitaux de Paris

Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a sans cesse fait bénéficier de son érudition brillante et féconde.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.A. GAUTIER

Professeur de Chimie analytique à la Faculté de Pharmacie de Paris

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Psychiâtrique de Villejuif

et à Monsieur R. MOREAU

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Beaujon

En témoignage de ma sincère gratitude pour avoir bien voulu s'intéresser à ce modeste travail et accepter de faire partie de ce jury.

A Monsieur Ch. MORIN

Chef du Laboratoire des Essais de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux

qui m'offrit, toujours avec la plus grande obligeance, ses précieux conseils techniques.
En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A tous les Miens

En gage de ma profonde affection.

INTRODUCTION

L'Hydrogène des fonctions OH ou NH_2 peut être remplacé par le groupement formyl, H CO . Ces formylations ont été faites par de nombreux auteurs, dans un but analytique ou synthétique - ou encore pour effectuer une deshydratation, avec réduction : la préparation de l'alcool allylique aux dépens du glycérol et de l'acide formique est classique.

Dans la littérature considérable se rapportant à l'action de l'acide formique, on ne trouve guère de données qui permettent d'établir une comparaison dans la réactivité des molécules et la facilité de leur formylation. Ce renseignement ne manquerait pourtant pas d'intérêt théorique et pratique.

Monsieur CHARONNAT nous a proposé de faire une large investigation de l'action de l'acide formique sur des molécules variées, hydroxylées ou aminées, ceci en vue de découvrir les cas où l'acide formique peut rendre des services - au moins en analyse - alors que l'acétylation classique ne convient pas ou réussit mal. Cette ligne générale de conduite laisse entrevoir le plan que nous avons suivi au cours de ce travail.

1) Une des raisons qui empêchent la comparaison des données expérimentales est la différence de concentration des acides formiques employés par les auteurs. Bien des formylations ne se font pas parce que l'acide formique est insuffisamment concentré. Il nous fallait donc résoudre au préalable un problème : se procurer commodément de l'acide formique presque anhydre alors que le commerce, au moment où nos expériences furent entreprises, ne livrait qu'une solution aqueuse à 80%. De nombreux auteurs, et non des moindres, se sont attaqués à cette difficulté, pour laquelle on n'a guère trouvé de solution satisfaisante.

Nous avons commencé par une étude critique des moyens d'obtention de l'acide formique concentré et montré que l'on peut y parvenir par des moyens relativement simples. Le problème a moins d'intérêt aujourd'hui où l'industrie fournit assez souvent un acide de titre élevé (97, 98%).

2) Nous avons pu alors aborder l'application de la formylation des oxhydryles, qui fait l'objet de la deuxième partie. En raison de son étendue, nous l'avons divisée en deux chapitres :

- nous avons tout d'abord orienté nos efforts sur un cas d'analyse assez difficile : le dosage des mélanges d'acides biliaires, auquel nous nous étions intéressé. Cette épreuve nous a guidé pour nos recherches ultérieures.
- nous avons ensuite examiné la formylation de substances hydroxylées de types variés, en la comparant le plus souvent possible à la méthode d'acétylation pyridinée.

3) Dans une troisième partie, nous avons étendu le champ de notre expérimentation aux amines et aux amino-acides.

4) Enfin, la quatrième partie représente un chapitre annexe sur le rôle de l'acide formique dans les échanges d'acides, étudié sur des lipides.

Après cette brève présentation, qu'il nous soit permis d'exprimer toute notre gratitude à notre Maître, Monsieur le Professeur CHARONNAT, qui, après nous avoir suggéré le sujet de cette thèse, ne cessa de nous prodiguer, avec les marques d'une grande bienveillance, ses encouragements et ses conseils éclairés.

Nous tenons à assurer de notre respectueuse reconnaissance MM. M. VAILLANT et P. POULENC. L'aide généreuse et confiante qu il nous ont accordée pendant ces quelques années nous a permis de mener à bien ce travail.

PREMIERE PARTIE

PRÉPARATION DE L'ACIDE FORMIQUE CONCENTRÉ

A - HISTORIQUE Alors que l'on trouve aisément dans le commerce la plupart des acides organiques courants à un titre de 99 - 100%, seul l'acide formique n'est généralement livré qu'à la concentration de 80% (d_{20}=1,19). Cette teneur est suffisante pour la plupart des besoins industriels : dans ces conditions, son prix de revient est inférieur à ceux des acides acétique, tartrique ou oxalique, et justifie son utilisation dans de nombreuses industries, comme acide fort, à la place de l'acide acétique.

Quelquefois, on peut également se procurer maintenant un acide formique à 95 - 98%, qui paraît être le titre maximum du produit commercial.

Le problème de la concentration de l'acide formique n'est pas, en effet, définitivement résolu de nos jours : l'industrie ne possède pas encore de méthodes présentant à la fois les avantages de rapidité, de simplicité de mise en pratique, et de rendement suffisant, conditions essentielles d'un prix de revient intéressant et d'une production à grande échelle.

Nous ne passerons pas en revue tous les procédés successifs de préparation de l'acide formique, mais nous nous attacherons seulement à ceux qui ont permis d'arriver à un produit qu'on pouvait regarder comme "concentré" à l'époque de leur application.

Découvert par Hulse et Fischer, en 1670, dans les produits d'excrétion des fourmis rouges, l'acide formique resta longtemps limité à cette seule origine ; le produit ainsi obtenu était naturellement très impur et ne contenait que 1,5 à 2% d'acide formique (Dubox) . Fischer eut le mérite de distinguer le nouvel acide d'avec l'acide acétique.

Pendant près de deux siècles, l'acide formique ne fut préparé que par extraction, selon le procédé de Fischer, aussi était-il une rareté de laboratoire.

Mais Gehlen (1812) avait déjà préconisé la décomposition du formiate de cuivre par SO_4 H_2 ; une distillation ultérieure lui donnait un acide de densité = 1,1168 (à 16° R.).

Döbereiner fut le premier (1822) à mettre au point une méthode de préparation par voie purement chimique, à partir d'acide tartrique décomposé par un mélange de bioxyde de Manganèse et d'acide sulfurique dilué. On utilisa également le sucre, l'amidon (Liebig), le glucose .... Liebig indiqua un premier procédé de concentration - qui fut longtemps

le seul - et qui lui permit d'obtenir l'"hydrate" d'acide formique : par action de SH_2 sec sur le formiate de Pb desséché, il parvenait à un acide titrant environ 90%, d'après les constantes données par l'auteur (d = 1,2353 à 12°, F = + 1°, eb = 98° 5), sous 27" 10'" - c-a-d. 752 mm.

Mais la technique de Döbereiner, ou ses modifications, ne fournissaient directement qu'un acide assez dilué et nécessitant, en outre, une purification ultérieure (Berthelot b).

En 1831, Gay-Lussac remarqua que l'acide oxalique se décomposait entre 110 et 130° en donnant de l'acide formique. Berthelot, qui étudia cette réaction, vit que des polyalcools comme la glycérine avaient sur elle une influence accélératrice remarquable. Ce fut le point de départ d'une méthode de préparation sur laquelle nous nous étendrons un peu plus longuement, car elle fut longtemps la seule à conduire directement à un acide assez concentré, et fut par conséquent très utilisée, surtout au laboratoire.

Berthelot (a,b) chauffait dans une cornue :

1000 gr. de glycérine
1000 gr. d'acide oxalique commercial
100 à 200 gr. d'eau

qu'il portait à une température ne dépassant pas 100°. CO_2 pur se dégageait et la décomposition était totale après 12 à 15 heures. Un peu d'eau distillait, entraînant de l'acide formique, mais la quasi-totalité de celui-ci restait dans la cornue.

Pour l'obtenir, Berthelot reprenait le résidu par 500 gr. d'eau et distillait jusqu'à 6 à 7 litres, en remplaçant au fur et à mesure l'eau qui s'éliminait avec l'acide formique. La glycérine récupérée était prête à servir à nouveau. 3 kg d'acide oxalique, ajoutés en 3 fois, donnent ainsi 1 k.05 d'H CO OH dans 19 litres de distillat : le rendement est bon , mais le titre moyen n'est que de 5,5%. Il faut prendre la seule précaution essentielle d'éviter la surchauffe : à 190-200°, selon Berthelot , s'installe une réaction de décomposition génératrice de CO.

Ce fut Lorin (a,b) qui étudia à fond le procédé ébauché par Berthelot et lui donna toute sa valeur. Lorin remarqua tout de suite que le titre de l'acide obtenu parvient à un maximum de 56% (a). La réaction, formulée selon l'époque :

$$C_4 H_2 O_8 . 4 H O \longrightarrow C_2 H_2 O_4 + C_2 O_4 + 4 H O$$

ne peut conduire qu'à un acide à 56%, pour 2 molécules d'eau par molécule H CO OH.

Il apparut en outre à Lorin que la quantité d'eau passant au début excède l'eau de cristallisation de l'acide oxalique : l'excès est rigoureusement équivalent à la quantité d'H CO OH fixé dans la cornue, ce qui indique une réaction où intervient l'acide formique, avec élimination d'eau, à molécules égales : cette réaction s'effectue entre l'acide et le polyalcool. Elle procède en 3 temps :

1) combinaison de l'acide oxalique avec le polyalcool (glycérine): il se forme une monoxaline,

2) décomposition de cet ester avec départ de CO_2, sous l'action de la chaleur, et transformation en monoformine,

3) saponification de la monoformine par l'eau libérée lors de l'estérification et départ d'H CO OH déplacé par l'acide oxaliqué (d).

Selon les termes mêmes de Lorin, "il faut voir dans ce phénomène, relativement à l'acide formique, une extension des lois de l'éthérification énoncées par Péan de St Gilles et M. Berthelot : combinaison lente et progressive, incomplète, tendant vers une limite".

Lorin (f,j) étudia plus tard les différents facteurs influant sur la réaction : la richesse de la glycérine, qu'on peut concentrer au préalable pour obtenir un acide de titre plus élevé,

- la rapidité d'élimination de l'eau, qui passe plus abondante au début et permet d'avoir en fin de distillation un acide formique plus concentré (pratiquement, jusqu'à 80%),

- le degré d'hydratation de l'acide oxalique : avec l'acide deshydraté et la glycérine, Lorin prépara directement un acide au titre moyen de 75% à condition de ménager la chaleur, la réaction s'établissant avant 50° - à 80°, elle est très régulière et peut être réalisée sur un plan industriel : par additions successives d'acide oxalique anhydre, on augmente peu à peu la concentration du distillat - ; à la fin, elle peut s'élever à 90%,

- les proportions de réactifs jouent un rôle : si l on augmente la quantité d'acide oxalique, il se forme davantage de CO. "En faisant varier les proportions d'acide oxalique et glycérine, on fait varier la décomposition de l'acide oxalique et la richesse de l'acide formique, et le produit final est une polyformine de composition variable avec les conditions d'expérience",

- la température intervient également - avec la glycérine, le phénomène débute à 75° et est en pleine activité à 90° - , CO ne se forme qu'à partir de 140°. A mesure que la température monte, le rendement s'abaisse, par formation de produits allyliques,

- enfin, Lorin (c,e,g,i) étudia le comportement de plusieurs polyalcools, à la place de la glycérine, le glycol conduit au même phénomène, mais ses formines sont entraînables, la mannite et l'érythrite fournissent des résultats supérieurs à ceux donnés par la glycérine. Pour ces deux alcools, cependant, Lorin recommande de préparer la formine correspondante par une réaction préalable avec l'acide oxalique ordinaire, puis de faire réagir la formine isolée sur l'acide desséché. On parvient ainsi à un acide à 90% et plus (g). En opérant en une seule fois, comme avec la glycérine, les résultats sont moins bons. La dulcite, dans les mêmes conditions, conduit également à une concentration élevée, alors que d'autres polyalcools sont moins favorables, voire inactifs, comme les hexoses. Pour tous ces polyalcools, la température de décomposition est variable, mais inférieure à 100°.

Grâce à Lorin, les chimistes possédaient donc, avant la fin du siècle dernier, un ensemble de techniques permettant d'arriver directement à

un acide formique qu'il est permis de considérer comme ayant un titre élevé, en comparaison avec les acides préparés jusqu'alors.

Mais l'industrie a abandonné, pour des raisons économiques, depuis longtemps déjà, le procédé Lorin, qui n'est plus appliqué qu'au laboratoire. En effet, on fabrique maintenant, inversement, l'acide oxalique à partir de l'acide formique.

Dès 1856, Berthelot (b,c,d) avait découvert une méthode de synthèse de l'acide formique à partir de CO et OH_2 en milieu alcalin. En raison de sa lenteur, la réaction, telle que l'effectuait Berthelot, ne pouvait être utilisée dans l'industrie. En modifiant certaines conditions de température et de milieu, Merz et Tibirica firent les premiers essais d'application pratique. Ce fut seulement en 1895 que Goldschmidt mit sur pied une technique industrielle, en opérant sous pression. Dès lors, de nombreux brevets parurent, en France et à l'étranger (en Allemagne principalement) (Dubosc, Mayer).

Si l'on met à part certaines méthodes basées sur l'oxydation d'hydrocarbures ou sur la réduction de CO_2 par H_2, ou des carbonates ou bicarbonates (Brodig et Carter), on peut dire que tous les procédés courants industriels reposent sur la synthèse de Berthelot.

La réaction $CO + OH_2 \longrightarrow H\,CO\,OH$ peut être effectuée en présence de catalyseurs appropriés ou d'alcalis, (selon les indications de Berthelot (c) ou de Goldschmidt) - ou encore de chaux - ou même d'ammoniaque, dans le procédé breveté par de Lambilly (Mayer). Dans tous les cas on aboutit finalement, soit à une solution diluée d'acide formique, soit à un formiate alcalin ou alcalino-terreux, qu'il faut ensuite décomposer par un acide.

En ce qui concerne cette dernière opération, il semble importer, a priori, que le formiate obtenu soit le plus deshydraté possible et que l'attaque par un acide ait lieu en l'absence d'eau, de façon que la teneur de l'acide formique soit tout de suite maxima. C'est bien ainsi qu'opéraient déjà Liebig, puis Landolt (a), en déplaçant l'acide du formiate de Pb anhydre par SH_2 sec. La méthode a d'ailleurs été perfectionnée par Berthelot (f) qui recommande l'emploi d'un tube en U à pointe effilée , qu'on porte au bain d'huile sans dépasser 130° : on évite ainsi la formation de dérivé sulfuré (acide thioformique). Richardson et Allaire complètent la déshydratation de l'acide ainsi préparé par une distillation sur du formiate de Pb sec. Au sel de Pb, Lorin préférait le formiate de cuivre.

En partant du même principe, Lorin (h) faisait agir sur le formiate de Na ou de Ba sec l'acide oxalique anhydre. Dans une première opération, Lorin a obtenu un acide à 92% à partir du formiate de Ba, un acide à 94% à partir du formiate de Na. Mais une deuxième opération, en mélangeant par portions le formiate et l'acide oxalique pulvérisés, et en chauffant au BM, le conduisit à une teneur de 99%, en quantité presque théorique, un peu de CO s'étant dégagé au début.

Enfin, on peut utiliser l'acide sulfurique anhydre. Boswell et Cormann, qui se sont ralliés à cette méthode, obtiennent H CO OH à 95%, avec un

rendement de 85%, à partir de proportions moléculaires de H CO O Na et SO_4 H_2 à 100%, distillées au BM sous 15 à 20 mm après un repos de 17 heures. Selon les mêmes auteurs, le rendement s'abaisse à 25% et le titre à 90%, si la distillation est conduite sous la pression atmosphérique. L'emploi de SO_4 H Na, au lieu de SO_4 H_2, aboutit à des résultats nettement inférieurs.

Pour les raisons économiques que nous avons déjà mentionnées, la méthode de Lorin n'eut guère d'applications dans l'industrie. Par contre, on a employé le plus communément l'acide sulfurique. Il semble, en effet, qu'à condition de réduire la pression dans l'appareil et d'opérer sur des quantités assez faibles - circonstances facilement réalisables au laboratoire - , on puisse arriver ainsi à un résultat satisfaisant. Mais, à l'échelle industrielle, l'obtention de faibles pressions pose de nombreux problèmes ; d'autre part, la mise en oeuvre de quantités importantes oblige généralement à recourir à des moyens de chauffage plus rapides et plus violents que le BM, aussi n'en va-t-il plus de même. Sans précautions spéciales, on s'expose à d'importantes pertes par décomposition en CO et OH_2, comme l'observaient Boswell et Cormann, à la pression atmosphérique. L'eau ainsi formée tend d'ailleurs à diluer l'acide, à l'encontre du but recherché. Pratiquement, pour maintenir le rendement à un chiffre assez élevé, il faudrait ajouter assez d'eau au mélange formiate-acide sulfurique pour que la teneur finale de l'acide formique n'atteigne que 60 à 65% en acide réel, rarement 70% (Lorm (a) - Hamel (a,b), Baud - Mayor).

Pour éviter la trop grande dilution par l'eau, dont il faudrait ensuite péniblement débarrasser l'acide formique, on a essayé d'autres diluants, capables cependant d'empêcher la décomposition : des hydrocarbures, par exemple, dont on fait une pâte avec un formiate sec avant de faire agir l'acide (Schering-Kahlbaum (c), ou simplement du sulfate de soude sec, qu'on mélange au formiate (brevet de l'Ib. Farben).

Mais les meilleures conditions se sont trouvées réalisées dans l'emploi de l'acide formique lui-même comme diluant. Hamel (a,b), qui a préconisé cette méthode, donne la technique suivante : on mélange 100 parties d'H CO O H pur, de concentration voisine de 100%, avec une proportion égale du formiate à décomposer. On ajoute, en refroidissant au besoin, 70 parties de SO_4 H_2 pur à 100%, puis de nouveau 100 parties de formiate et 70 parties de SO_4 H_2, etc..., jusqu'à remplissage convenable du récipient utilisé. On distille alors un acide à 100%, sans grosses pertes ; Hamel signale d'ailleurs la possibilité d'utiliser le bisulfate de Na à la place de SO_4 H_2. C'est vraisemblablement grâce à ce procédé, ou à une variante analogue, que l'industrie actuelle fournit de l'acide formique à 95-98%.

Parmi les nombreux brevets relatifs à la décomposition de formiates par un acide (Baud, Mayor, Gossling), il faut signaler l'emploi, dans certains d'entre eux, de Cl H au lieu de SO_4 H_2 : le gaz sec est envoyé dans une suspension du formiate dans l'acide formique concentré (Koepp). Mais les résidus de ces réactions (sulfates et chlorures alcalins) sont sans valeur marchande : aussi a-t-on proposé quelquefois de se servir de l'acide nitrique, les nitrates constituant des résidus intéressants.

Dans le cas où la synthèse de l'acide formique a pour terme le formiate d'ammonium, la dessiccation de celui-ci le transforme en partie en formamide, sous l'action de la chaleur. On peut, de même, décomposer le mélange du sel et de l'amide par SO_4 H_2 ou un autre acide, en présence d'au moins une molécule d'eau par molécule de formamide (brevet BASF). Un procédé original consiste à traiter le formiate d'NH_4 par des sels de métaux qui donnent des complexes avec l'ammoniaque (SO_4 Cu, SO_4 Zn, SO_4 Ni, ...) : on récupère le métal et l'ammoniac libéré rentre dans le cycle de fabrication (Balint).

Si la réaction de Berthelot, entre CO et OH_2, est menée en présence de catalyseurs évitant l'addition d'une base, il reste alors à concentrer l'acide directement obtenu. Le même problème se pose pour l'acide dilué résultant du traitement d'un formiate par un acide aqueux. Ce problème a suscité de nombreuses recherches (Garner, Saxton et Parker) : il présente, en effet, de grandes difficultés dues à l'affinité de H CO OH pour l'eau.

Déjà en 1866 Lorin (a) remarquait qu'un acide formique à 42,5%, maintenu plusieurs semaines en présence d'acide sulfurique, perdait une partie de son eau mais ne pouvait s'enrichir au-delà de 63% d'acide.

D'autres auteurs ont essayé de parvenir à une deshydratation par simple conservation dans un exsiccateur, en atmosphère desséchée par SO_4 H_2, P_2 O_5, etc... Sapojnikoff a montré qu'un acide formique renfermant 2 millièmes d'eau ne les cède pas à l'acide méta-phosphorique. De même, un acide laissé plusieurs mois sous une cloche lutée , en présence de P_2O_5, à 15°, ne se concentre que très faiblement : l'anhydride phosphorique se boursoufle, par suite du dégagement de bulles gazeuses. Car P_2O_5 s'empare en même temps des vapeurs d'eau et d'acide : l'acide absorbé se décompose lentement avec formation de CO. Le point de fusion qui était de + 5° pour le produit initial (ce qui correspond environ à 3% d'eau), s'élève péniblement à + 5° 72 : l'enrichissement n'est pas supérieur à 1%.

Donc, par volatilisation, H CO OH ne cède pas ses dernières traces d'eau aux deshydratants les plus énergiques (Faucon (d).

Il faut rattacher à l'étude de la concentration de l'acide formique le problème de la nature de cette affinité qui retient l'eau de dilution. Y a-t-il simple mélange en toutes proportions de l'eau et de l'acide, ou existe-t-il une ou des combinaisons définies ?

L'existence d'un ou plusieurs hydrates de l'acide formique a été assez longtemps soutenue. Il importe tout d'abord de noter que le terme d' "hydrate" semble prendre, pour les savants du siècle dernier, une signification différente :

Liebig qualifie d'hydrate un acide qui, d'après les constantes données (d = 1,2353 à 12° - F = + 1° - eb : 98°5 sous 700 mm), ne paraît pas devoir contenir une molécule d'eau par molécule d'acide, sauf peut-être en doublant cette dernière : C_2 O_4 H_4.

De même, l'acide monohydraté dont parlent Lorin, Berthelot, Pettersson est annoncé comme contenant près de 100% d'acide réel et fondant aux environs de + 8° (l'acide théorique a un PF = + 8° 5).

Par contre, Lüdeking, au cours de mesures de condensations moléculaires et de chaleurs spécifiques, parle d'hydrates vrais, sans d'ailleurs affirmer leur stabilité.

Lorin (a) pense que l'acide à 63%, résidu de l'absorption par $SO_4 H_2$ des vapeurs de l'acide aqueux, comme nous l'avons vu plus haut, représente l'hydrate stable : $C_2 H_2 O_4 . 3 OH_2$.

Flavitsky isole, à l'aide de mélanges réfrigérants, le cryohydrate $CH_2 O_2 + 1,846 OH_2$, à - 50° 9 . Faucon (a) conclut, de son étude des points de congélation en fonction des concentrations, à l'existence d'un seul hydrate de constitution $CH_2 O_2 . OH_2$.

Colles, au contraire, considère plusieurs cryohydrates :

4 H . H CO OH . 7 OH_2	61,4% H CO OH	t^re de dépôt :	- 46°
H CO OH . 4 OH_2	38,9%		- 36 - 37°
H CO OH . 9 OH_2 environ			- 20 - 25°
4 H . H CO OH . 3 OH_2	77,4%		- 44°5
H CO OH . OH_2	71,8%		- 53°7
3 H CO OH . 2 OH_2	79,4%		- 38°

dont 4 au moins paraissent bien définis.

L'"hydrate"H. 4 H CO OH . 3 OH_2 avait été isolé en 1862 par Roscoé, en distillant différents mélanges d'acide formique à 100% et d'eau. Comme l'avait déjà observé Liebig, Roscoé remarqua que seul celui qui contient 77,5% d'acide passe sans changement de composition à la température fixe de 107° 1 sous 760 mm (l'acide pur bouillant à 101°1 sous 758 mm). Tous les autres mélanges finissent par atteindre ce même point d'ébullition et cette même composition.

Mais Roscoe prétendit ne pas avoir affaire à un hydrate défini, car cet acide à 77,5% , distillé sous une pression plus forte, subit un changement dans les proportions de ses constituants : ainsi sous 1 m,83 de Hg, le liquide résiduel contient 83,2% d'acide réel et bout inchangé à 134° 6. Par des mesures de tension de vapeurs d'acides plus ou moins dilués , Konowalow confirma les conclusions de Roscoe.

D'autre part, Landolt (a) montrait l'absence d'irrégularité dans les variations de l'indice de réfraction des solutions d'H CO OH. Kremann découvrit plus tard, en établissant le diagramme des points de fusion de l'acide formique en fonction de sa teneur en eau, qu'il existe un eutectique à 64% H CO OH (F. = - 53° 5), mais pas d'hydrate défini.

Enfin, l'étude des coefficients de viscosité conduisit Tsakalotos à affirmer qu'"à l'état liquide, il n'existe pas de combinaison entre HCO OH et l'eau", contrairement aux autres acides gras du début de la série.

A la suite de ces publications, Faucon, qui avait d'abord affirmé l'existence d'un hydrate, semble revenir à l'idée de "miscibilité en toutes proportions à l'eau (b). La même année (c), puis en 1910 (d), après avoir passé en revue les expériences antérieures, il donne un diagramme

de congélation voisin de celui de Kremann, il trouve un eutectique à 69,1 % d'acide (F = - 48°), mais pas d'hydrate.

L'absence d'hydrate défini fut dès lors l'opinion généralement adoptée, bien que la question ne soit pas considérée comme définitivement résolue par tous les chimistes, même contemporains (Glagoleva).

Quoiqu'il en soit, en ce qui concerne la distillation, les travaux de Roscoe se trouvèrent amplement confirmés par la suite (Wrewsky et Glagoleva, Othmer , Campbell).

Entre temps, l'utilisation de pressions réduites avait permis d'approfondir l'étude de la distillation. D'une part, de nombreux auteurs déterminèrent les variations du point d'ébullition de l'acide formique pur en fonction de la pression (Kahlbaum - Richardson - Schmidt - Landolt (b).

D'autre part, on rechercha la composition des divers mélanges bouillant sans changement à température fixe, pour des pressions différentes (Jones). On attribua plus tard à ces mélanges particuliers le terme d'azéotropes et l'acide formique fournit un exemple typique d'azéotropisme négatif. Enfin, Takagi établit le diagramme complet d'ébullition des mélanges eau-acide formique.

Ce phénomène d'azéotropisme négatif, assez peu fréquent en chimie, permet de comprendre pourquoi la distillation fractionnée ne fut pratiquement pas utilisée, seule, pour concentrer l'acide formique au-delà de 77,5%. Lorin, il est vrai, écrivait, en 1875, que la distillation de l'acide formique à 90-92% obtenu par l'un de ses procédés, élevait son titre de 4 à 5% pour le premier tiers. Une expérience lui a donné un acide à 94%. Mais le rendement d'une telle opération ne peut être que très faible.

Même sous pression réduite, la distillation fractionnée seule ne fut mise à profit que par quelques auteurs, au laboratoire (Ewins (a) - Timmermans - Takagi). Encore ne pouvaient-ils recueillir que les portions de tête, qu'ils devaient soumettre à plusieurs traitements répétés : leur but n'était d'ailleurs que d'obtenir une petite quantité d'acide très pur et concentré, à des fins de recherche.

Dans la plupart des cas, la concentration est terminée par cryolyse, ce qui permet d'atteindre 100% ; mais pratiquement il n'est guère possible d'arriver à ce résultat, avec un rendement intéressant, qu'à partir d'un acide déjà assez fort. C'est pourquoi la plupart des chimistes qui s'attachèrent au problème de l'acide formique à 100% firent appel à la cryolyse, en dernier ressort, pour compléter l'action d'une distillation fractionnée, ou de tout autre procédé aboutissant à un produit de haut titre.

Par contre, la distillation, principalement sous basse pression, est très souvent employée pour extraire l'acide formique d'un mélange réactionnel, et en particulier dans le cas où l'on a ajouté à l'acide aqueux un réactif deshydratant. L'idée de fixer l'eau de dilution par un produit convenable, capable de s'en emparer, n'est évidemment pas récente . On a d'abord songé à des deshydratants énergiques. Lorin (a) a utilisé

l'acide oxalique anhydre : son addition à l'acide formique dilué provoque un dégagement de chaleur. En chauffant un peu plus, tout l'acide oxalique se dissout, puis recristallise hydraté après un temps de repos. Il suffit de décanter et de distiller pour éliminer l'acide oxalique dissous.

Plus tard (h), le même savant proposa l'emploi des formiates de K ou de Na, desséchés vers 150° : il se forme un "biformiate" qui, soumis à la chaleur, fond, puis se décompose ; mais à côté de H CO OH prend naissance une assez forte proportion de CO et OH_2 dûs à une réaction destructrice de la molécule d'acide formique. Ce procédé fut pourtant l'objet de plusieurs brevets (Haworth et Nelson Ltd - Schering et Kahlbaum (a).

Maquenne fut l'auteur d'une technique basée sur l'utilisation de $SO_4 H_2$ concentré, qui fut largement mise en pratique, surtout au laboratoire. On connaissait depuis longtemps la décomposition de l'acide formique par $SO_4 H_2$ donnant du CO pur. Maquenne montra que cette action n'a lieu qu'à chaud, si les acides sont étendus. On a, à 60° seulement :

$$SO_4 H_2 . OH_2 + H CO OH \longrightarrow CO + OH_2$$

Deux précautions sont donc nécessaires :

1) Utiliser $SO_4 H_2$ en quantité toujours inférieure à celle qui peut donner l'hydrate $SO_4 H_2 . OH_2$ avec l'eau de l'acide formique.

2) Ne pas dépasser la température de 75°. On extrait alors l'acide formique concentré par distillation sous pression réduite, le résidu étant constitué par $SO_4 H_2 . 2 OH_2$.

Le rendement brut est faible (55%), car une partie de l'acide formique est retenue par $SO_4 H_2$ et ne distille plus, même à plus haute température. On peut la récupérer en reprenant le résidu par l'eau et entraînant l'acide dilué. En deux temps successifs, Maquenne obtint ainsi, à partir d'acide à 45-50%, d'abord un titre intermédiaire de 85%, puis un produit final à 98%.

L'anhydride phosphorique fut proposé par Schmidt, puis par Jones, l'addition du réactif étant effectuée en maintenant le récipient dans un mélange réfrigérant. La concentration est complétée par une distillation sous vide partiel.

Pour éviter l'action parfois brutale de deshydratants trop énergiques, on a fait appel à des agents plus doux : acide méta ou pyrophosphorique (Bataafsche Petroleum Maatschappy), anhydride borique (Schlesinger et Martin - Vernon), anhydride phtalique (Pryanishnikov), malgré l'inconvénient d'un prix de revient assez élevé (Schering et Kahlbaum (b). On a beaucoup utilisé, dans cette voie, les sels minéraux anhydres. Les chlorures ($Cl_2 Ca$) sont attaqués avec libération de ClH. Mais les sulfates, en particulier le sulfate de cuivre (Garner, Saxton et Parker - Vernon - Lyubomilov) et le sulfate de magnésie ont donné des résultats intéressants (Schering et Kahlbaum (a). En dehors de la fixation d'un certain nombre de molécules d'eau d'hydratation par les sels anhydres, il convient de remarquer, avec Quartaroli, que toutes les molécules de sels minéraux, et particulièrement les plus petites, sont capables de retenir de l'eau et d'aider ainsi à la distillation d'acide anhydre.

Au lieu de fixer l'eau et d'extraire l'acide, on a songé à retenir, au contraire, l'acide formique dans une combinaison d'où on pourrait le régénérer anhydre, après élimination de l'eau. La quinoléine, ou d'autres bases organiques à haut point d'ébullition, fournissent ainsi des composés salins avec H CO OH, non décomposés pendant le départ d'eau, et redonnant leurs composants à haute température (Lonza Elektrizitätswerké).

L'élégante méthode de Ritter représente en quelque sorte une transition entre ces deux procédés de deshydratation : elle consiste à préparer de la formanilide avec un acide formique qui se trouve ainsi deshydraté - et d'ajouter cette formanilide en quantité calculée à l'acide aqueux : l'eau de ce dernier doit être entièrement employée à l'hydrolyse de la formanilide, qui s'effectue à froid, en présence d'acide sulfurique ou de ClH (modification de Gourvitch et Venor). On distille l'acide concentré, sous pression réduite.

Signalons, enfin, dans ce domaine, un autre procédé de fixation élective de l'acide formique, dans lequel on envoie les vapeurs d'acide et d'eau sur un adsorbant, porté à température convenable (charbon actif). L'acide retenu est ensuite régénéré sous l'action de la chaleur (voir Mayor - Imper. Chem. Ind.), sous vide partiel.

Un dernier ensemble de techniques, d'un usage d'ailleurs assez général, surtout en chimie organique, est fondé sur l'azéotropisme. Lorsque deux substances forment un mélange azéotropique qui gêne leur séparation, celle-ci peut être facilitée par l'introduction d'un troisième corps susceptible de s'unir à l'un des deux premiers en un autre azéotrope dont l'ébullition -généralement, à une température abaissée - permet l'entraînement sélectif de l'une des deux substances initiales (azéotropisme ternaire).

En 1899, bien avant qu'il fût question d'azéotropisme, G. André distillait ensemble de l'acide formique et de la pyridine, il obtenait vers 150° un mélange de composition fixe, à 57,5% d'H CO OH, que l'on peut faire entrer dans cette catégorie.

Lecat étudia un grand nombre d'azéotropes, dont quelques-uns donnés par l'acide formique. L'application pratique de ce phénomène physique s'est largement répandue dans l'industrie (Brevets de la Soc. Anon. de Distillerie des Deux Sèvres - Clarke et Othmer). Mais, sur ce plan, le problème des mélanges à plusieurs constituants a été particulièrement approfondi en France par Ricard et Guinot. La plupart des techniques sont basées sur l'utilisation de deux adjuvants : un diluant, bouillant plus haut que l'acide formique, ne formant pas d'azéotrope avec lui, mais chargé de le retenir ; un entraîneur qui, au contraire, enlève l'eau en abaissant son point d'ébullition. Ricard et Guinot ont proposé récemment (c) un procédé en marche continue, aboutissant à un acide à 98-99% (P. Baud). L'auteur n'indique pas le chiffre du rendement.

°
° °

Le grand nombre, et parfois la complexité, des moyens employés, permet de mesurer la difficulté du problème posé par la concentration de l'acide formique. En résumé, soit que l'on décompose les formiates synthétisés en milieu le plus anhydre possible, soit que l'on préfère deshydrater au maximum un acide dilué, par réaction chimique ou par azéotropisme, on ne parvient pratiquement dans l'industrie qu'à un titre ne dépassant pas 98%. Pour se débarrasser des derniers 2% d'eau, l'utilisation de deshydratants suffisamment énergiques entraînerait une décomposition plus ou moins importante de l'acide formique : l'abaissement consécutif du rendement ferait de l'acide concentré un produit trop coûteux. C'est également la faiblesse de leur rendement qui empêche, sur le plan industriel, de faire appel aux actions physiques susceptibles de mener au même résultat (rectification sous vide, cryolyse).

Le vrai problème consiste, en effet, à choisir entre les risques certains de pertes et la limitation du titre, dans la mesure où l'on ne peut composer avec ces deux difficultés. C'est pourquoi l'obtention d'acide à 100% reste encore du domaine du laboratoire, où l'ordre de grandeur des quantités mises en jeu autorise le recours à des méthodes que l'industrie ne peut guère se permettre.

B - TRAVAUX PERSONNELS

Comme nous le verrons dans la deuxième partie, les résultats de nos premiers essais de formylation, effectués sur les acides biliaires, nous conduisirent à admettre la nécessité d'un acide formique de concentration maxima. Nous nous sommes donc attachés à obtenir un tel acide, directement à partir du produit titrant 80% ou 85%, que nous trouvions dans le commerce. Nous avons été amenés à expérimenter un grand nombre de procédés dont quelques-uns avaient été déjà étudiés, comme nous le révéla une recherche bibliographique ultérieure. Dans le but que nous nous étions fixé, nous avons simultanément fait appel à :

- des méthodes physiques,
- des méthodes chimiques.

Nous décrirons finalement la technique qui a été adoptée et qui nous a fourni le résultat cherché dans des conditions assez faciles à réaliser.

I - METHODES PHYSIQUES

1 - FUSION FRACTIONNEE Parmi les constantes physiques de l'acide formique pur, l'une des plus éloignées de celles de l'eau est le point de fusion : + 8° 4 à 8° 5, selon les auteurs (Timmermans). On pouvait donc espérer concentrer l'acide aqueux par fusion fractionnée. A priori, cet acide aqueux cristallisé doit, en fondant, fournir, en tête, un liquide plus riche en eau que le produit initial et laisser un résidu, par conséquent, concentré en acide.

Etant donnée la basse température de solidification de l'acide formique à 80%, nous avons utilisé comme réfrigérant l'air liquide - 400gr (± 1 gr.) d'acide à 80%, contenus dans un erlemeyer de 1000 cc, soigneusement bouché pour éviter la condensation de l'humidité atmosphérique, sont refroidis dans de l'air liquide - la solidification est lente et progressive, jusqu'à obtention d'une masse solide cristalline. L'erlenmeyer est alors retiré et, en restant toujours le plus possible à l'abri de l'humidité, renversé au-dessus d'une série de récipients tarés où l'on recueillera les fractions successives.

Nous avons ainsi séparé :

1)	64 gr,02	à	76,5% d'H CO OH	(= 49 g.	d'H CO OH)
2)	107 , 93	à	77% -	= 83 g. 10	-
3)	96 , 07	à	79,8% -	= 76 g. 60	-
4)	50 , 40	à	79,8% -	= 40 g. 20	-
5)	46 , 85	à	83% -	= 38 g. 85	-
6)	35 , 57	à	92,5% -	= 32 g. 85	-
	400 , 84			320 g. 60	

(Il n'y a donc eu, au cours de l'opération, ni perte d'acide, ni fixation notable d'eau).

L'expérience montre bien, ainsi que nous le pensions, un accroissement de concentration à la fin de la fusion .

Il est possible, d'ailleurs, d'envisager cette question d'un point de vue théorique et en s'appuyant sur les travaux antérieurs.

Le diagramme établi par Kremann ne comporte que la courbe des points de solidification commençante - ou de fusion totale - ou "liquidus". Pour la marge de concentration qui nous intéresse (80 à 100% H CO OH), nous pouvons, à l'aide des résultats précédents, tracer la courbe de début de fusion - ou de solidification totale - , ou "solidus".

		Au départ	400 g,84 d'ac.	à 80%
		1ère fraction :	64 ,02	- à 76,5%
laissant un résidu de cristaux	à 80,65%	dont la fusion donne :	107 ,93	- à 77%
-	à 82,3%	- - - -	96 ,07	- à 79,8%
-	à 84,2%	- - - -	50 ,40	- à 79,8%
-	à 87%	- - - -	46 ,85	- à 83%
-	à 92,1%	- - - -	35 ,57	- à 92,5%

Ces valeurs peuvent nous permettre de compléter une partie du diagramme de Kremann.(fig. 1). Contrairement à ce qui se produirait si l'on n'éliminait pas constamment l'acide fondu, la fusion ne se termine pas en A, mais pratiquement vers B (théoriquement en C, si l'on pouvait fractionner davantage à la fin . En effet, des cristaux à 92,1% ne peuvent fondre complètement en donnant un liquide à 92,5% . On devrait avoir 28,1 g. d'acide à 90%, laissant un résidu de cristaux très petit, à 100%, dont la fusion donnerait 7,50 g. d'acide à 100%).

On voit que la courbe du "solidus" s'approche lentement de la concentration 100%, en restant toujours très proche du "liquidus". On n'a donc à tout instant qu'une faible différence entre les 2 phases liquide et solide. C'est bien ce que notre expérience confirme, puisque l'on n'arrive à un acide à 92,5% qu'avec un rendement de 8,9% à peine. La fusion fractionnée ne peut donc suffire à concentrer suffisamment l'acide formique à

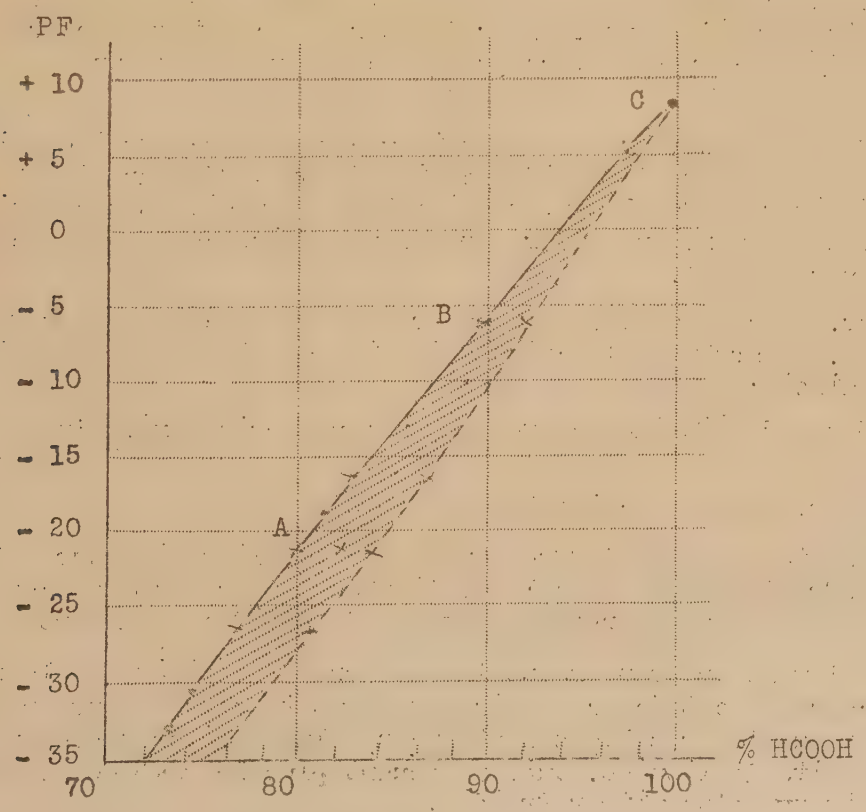


Fig. 1

à 80% ; par contre, elle peut être avantageusement mise à profit pour passer d'une teneur déjà élevée (95% par exemple) au titre maximum.

Cristallisation fractionnée — Pour réaliser l'opération inverse, 200 gr. d'acide formique sont plongés dans l'air liquide : comme dans l'expérience précédente, la cristallisation est progressive. On éloigne le récipient avant qu'elle ne soit complète et l'on sépare le liquide résiduel :

60 gr. de liquide 79% d'H CO OH
140 gr. de masse cristalline à 80,4% d'H CO OH

On remarquera facilement que l'écart n'est pas celui qui était attendu. En effet, dans tout système hétérogène, représenté ici par x, on a a chaque instant :

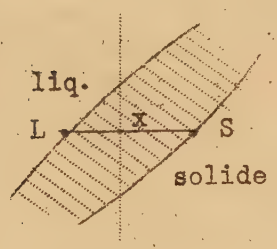


Fig. 2

$$\frac{\text{masse de cristaux}}{\text{masse de liquide}} = \frac{x\,L}{x\,S}$$

Dans notre cas, nous avons :

$$\frac{140\text{ g.}}{60\text{ g.}} = \frac{x\,L}{x\,S} = 2{,}333$$

Portée sur le diagramme (fig. 1), cette valeur donne, pour les cristaux, une teneur de 81% H CO OH; pour le liquide, une teneur de 77,5% H CO OH (confirmé par le calcul).

Il est donc permis de supposer que le refroidissement par l'air liquide est trop rapide pour laisser déposer des cristaux plus riches et que l'acide à 80% se comporte alors presque comme un corps pur.

Nous avons donc repris cet essai avec une source froide moins violente : la température de solidification étant inférieure à - 20°, aucun mélange réfrigérant facilement réalisable ne pouvait nous conduire au but recherché. Nous avons eu recours au mélange neige carbonique-acétone, qui atteint environ - 80°.

100 gr. d'acide à 80%, dans un erlenmeyer bouché, sont refroidis de cette façon, en arrêtant la cristallisation avant qu'elle ne soit totale. On sépare ainsi :

55 gr. de liquide (contenant quelques cristaux), d'une teneur de 79,8%

45 gr. de masse cristalline à 80,3%.

Le résultat obtenu n'offre donc aucune amélioration sur celui que donne le refroidissement dans l'air liquide : dans les deux cas, l'acide formique à 80% ne subit pratiquement pas de modification dans son titre.

Nous n'avons pu prouver que la trop grande rapidité de la réfrigération est cause de cet échec ; mais cette hypothèse se trouve renforcée par le fait que les résultats sont encore plus médiocres avec une plus faible quantité de liquide, qui, ne jouant plus le rôle de volant thermique, se trouve plus vite refroidie.

Dans tous les cas, la cristallisation fractionnée est à rejeter comme inefficace dans la concentration d'un acide formique dilué.

Fusion fractionnée de mélanges ternaires

Pour compléter l'étude de la fusion fractionnée de l'acide formique aqueux, nous avons cherché à déterminer son comportement après addition d'une troisième substance : acétone ou méthanol.

L'acétone ; Nous avons refroidi, dans les mêmes conditions que plus haut, le mélange :

H CO OH 80%	200 gr.	53,3% H CO OH
acétone redistillée	100 gr.	

La cristallisation est difficile : le liquide prend une teinte jaune vif, qui est assez stable et qui brunit par élévation de la température. La fusion fractionnée très brusque nous a donné :

1) 210 g 10 de liquide à 50,90% H COOH
2) 81 g 94 - - - 54,50% -
3) 3 g 81 - - - 65,50% -

295 g 85

Nous n'avons pas dosé l'acétone dans chacune des portions séparées ; mais notre but restant la recherche d'un moyen avantageux de concentrer l'acide formique, il apparaît clairement que l'addition d'acétone à l'acide à 80% n'améliore en aucune façon son fractionnement par fusion : même en admettant que le liquide de queue ne contienne plus d'eau, mais 34,5% d'acétone (bien qu'il semble peu probable que l'acétone, PF = - 95°, se rassemble en fin de fusion), le rendement ne serait alors qu'inférieur à 10%, en acide qu'il faudrait encore séparer d'une assez forte proportion d'acétone.

L'alcool méthylique : Le mélange :

H COOH 80%	200 g.	53,3% H COOH
alcool méthylique pur	100 g.	

est soumis au même traitement : il se transforme en liquide visqueux, puis en masse vitreuse et non cristalline. La fusion est très rapide, elle fournit :

1) 34 g 12 de liquide à 49,3% H COOH
2) 126 g 20 - - - 51,4% -
3) 115 g 80 - - - 50% -
4) 8 g 15 - - - 50,8% -

Par conséquent, on n'observe, non seulement aucune concentration de l'acide, aucune fraction ne dépassant la teneur initiale de 53,3%, mais, au contraire, il se produit un abaissement du titre, dû vraisemblablement à une estérification partielle.

Il ressort des essais précédents que la fusion ou la cristallisation fractionnées ne peuvent suffire à élever d'une façon satisfaisante le titre d'un acide formique à 80%. Nous aurons cependant, plus loin, l'occasion d'utiliser la cryolyse pour compléter la concentration obtenue par une autre méthode.

2) DISTILLATION FRACTIONNEE Connaissant les difficultés auxquelles se heurte la distillation fractionnée de mélanges d'eau et d'acide formique, en raison de l'existence d'un azéotropisme négatif, nous n'avons fait que quelques essais destinés à établir une comparaison avec les résultats obtenus par cryolyse.

Distillation sous pression ordinaire Nous avons utilisé, dans cette expérience, une colonne Robert, d'une hauteur totale voisine de 1 m,50, pour parfaire le fractionnement.

Sous 745 mm, 125 cc d'acide formique à 80% ont donné :

1) de 100° à 106° 6 : 20 cc à 85,5%
2) de 106°6 à 106° 8 : 40 cc à 80,5%
3) de 106°8 à 106° 9 : 50 cc à 77,3%

Le liquide passe désormais à la température de 106° 9 (± 0° 1) à la concentration fixe de 77,3% : azéotrope.

Un deuxième essai, avec fractionnements plus serrés, a donné, à partir de 100 cc d'acide à 80%, sous la même pression :

1) de 100° à 106° : 10 cc à 89%
2) de 106° à 106° 5 : 10 cc à 85,3%
3) de 106° 5 à 106° 8 : 10 cc à 81%

La teneur maxima que nous avons atteinte est donc 89%, avec un rendement de 10%.

Distillation sous pression réduite Pour effectuer cette distillation, nous nous sommes servis d'un appareil entièrement rodé, comprenant un ballon de Claisen permettant l'adaptation d'une entrée d'air, une colonne de Vigreux, suivie d'un réfrigérant à serpentin relié par un rodage à une fiole à vide. Cette dernière était plongée dans un mélange réfrigérant de glace et sel (environ - 8°), pour améliorer la condensation. L'appareil présentait malheureusement l'inconvénient de ne pas permettre la mesure des températures.

Dans une première expérience, le ballon contenant 50 gr. d'acide formique à 80% avec quelques grains de pierre ponce, est soumis, sans entrée d'air, au vide créé par une trompe à eau : la pression s'abaisse à 20 mm de Hg. On chauffe alors au BM vers 40° : on obtient 33 gr. de distillat à 86% H COOH (soit 66%).

Dans une deuxième expérience, 50 gr. de l'acide à 86%, qui vient d'être préparé, sont distillés de la même façon sous 20 mm de Hg : ils donnent 38 gr (soit 76%) d'acide à 88%.

La concentration est donc notable, bienqu'encore assez modeste.

Nous avons alors essayé d'opérer de la même façon, sous un vide plus poussé, engendré par une pompe rotative à palettes.

200 gr. d'acide à 80%, dans le même appareil, commencent à bouillir à la température ambiante (15°), sous 8 mm de Hg. L'ébullition est terminée au BM : elle fournit 140 gr. (70%) d'acide à 86,3%. L'amélioration est peu sensible par rapport à la distillation sous 20 mm : la raison semble être la perte, par difficulté de condensation, sous vide poussé, malgré la réfrigération du condenseur.

En effet, 150 gr. d'H COOH à 86%, sous 8 mm, donnent 104 gr. (78%) de distillat à 87,5% H COOH. Le titre est un peu moins élevé que dans les premiers essais, à cause des pertes dans la pompe.

Malgré tout, l'abaissement de la pression apparaît comme un facteur favorable à la séparation de l'eau et de l'acide. Cette efficacité s'explique facilement, comme le fait remarquer Jones, par l'examen des courbes des points d'ébullition en fonction de la pression, tracées par l'auteur, pour l'acide pur, l'eau pure et les mélanges, à point d'ébullition constant (fig. 3).

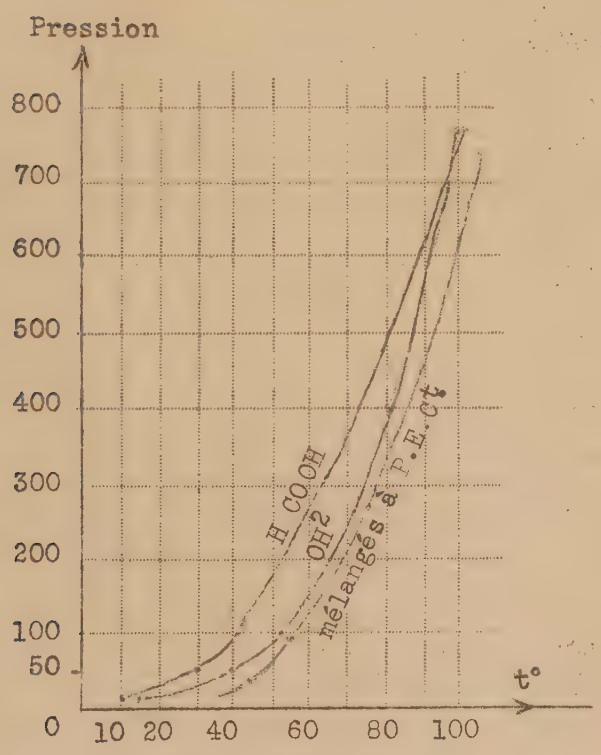


Fig.3 (Jones)

Au voisinage de la pression atmosphérique, la courbe de l'eau se rapproche beaucoup plus de celle de l'acide formique que de celle des azéotropes. C'est le contraire aux basses pressions, où l'eau bout à une température nettement plus voisine des points azéotropiques que des points d'ébullition de l'acide à 100%. Ce dernier peut ainsi passer plus facilement en tête.

Nous avons étudié, pour plusieurs acides formiques de titre différent, l'action des variations de pression sur la distillation.

Acide à 80% :

Sous 16 mm Hg : 45 cc (= 54 gr.) donnent :

1)	5 cc 8	d'acide	à 87,5%
2)	11 cc 9	-	à 84,5%
3)	19 cc	-	à 78,2%
4)	4 cc 9	-	à 71,5%
	41 cc 6		

Autre essai :

1)	2 cc 2	d'acide	à 89%

Sous 28 à 30 mm : 45 cc donnent :

1)	14 cc 25	d'acide	à 85,5%
2)	13 cc 60	-	à 81%
3)	13 cc 70	-	à 74,2%
	41 cc 55		

Sous 48 à 50 mm : 45 cc donnent :

1)	10 cc	d'acide	à 87,5%
2)	13 cc 4	-	à 83,2%
3)	17 cc 8	-	à 74,3%
	41 cc 2		

Sous 100 mm : 45 cc donnent :

1)	16 cc 60	d'acide	à 86,3%
2)	12 cc 60	-	à 79,4%
3)	11 cc 90	-	à 72,5%
	41 cc 10		

Sous 767 mm : 45 cc donnent :

1)	14 cc 70	d'acide	à 82%
2)	18 cc 15	-	à 80,2%
3)	9 cc 10	-	à 78,2%
	41 cc 95		

Autre essai :

1)	4 cc 5	d'acide	à 83,5%
2)	17 cc 25	-	à 81,2%
3)	12 cc 55	-	à 79,7%
4)	7 cc 35	-	à 78%
	41 cc 65		

Des distillations analogues ont été effectuées sur des acides à 87%, à 65%, à 52%, à 39%.

Ces séries de résultats nous ont permis d'établir un ensemble de courbes, représentant les variations de la concentration en fonction des volumes séparés, pour chacun des acides étudiés. On peut constater que, pour une pression donnée, toutes les courbes correspondant aux différentes dilutions d'H COOH se coupent en un même point, qui indique la concentration du mélange azéotropique pour la pression considérée.

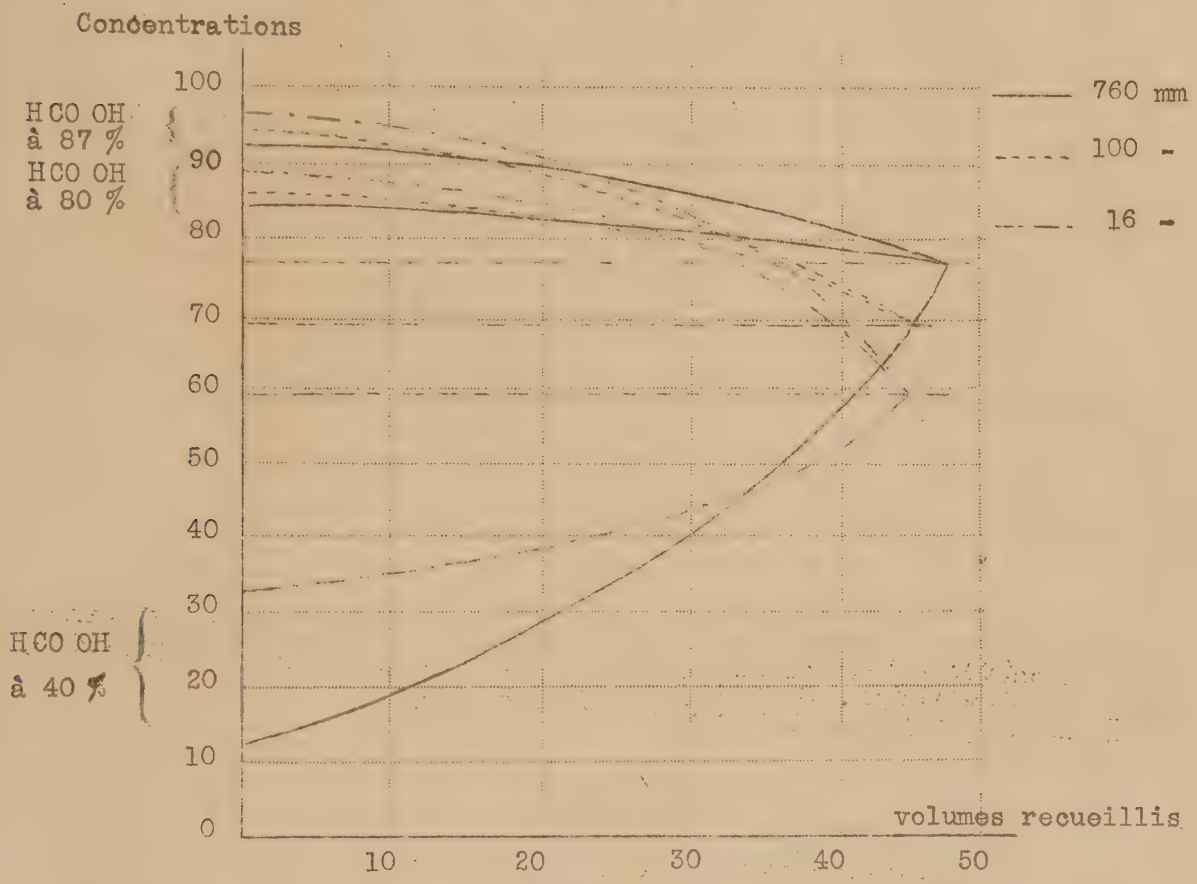


Fig. 4

Pour vérifier ces concentrations azéotropiques respectives, nous avons distillé des acides aqueux de compositions variées (de 40% à 100%), en notant la température des vapeurs initiales et leur concentration (mesurée sur les premiers cm^3 recueillis : 2 à 4 cc pour 100 cc de liquide).

Sous 760 mm Hg			Sous 100 mm Hg		
% H COOH ds le liq.	% H COOH ds la vap.	t°	% H COOH ds le liq.	% H COOH ds la vap.	t°
100%	100%	100° 5 (1)	100%	100%	44°
88%	93%5	105			
80%	83%	106° 5	79,8%	90,5%	52° 5
77,5%	77,5%	107°	68,5%	68,5%	55° 8
60%	46%	104°	60,3	49,1%	53° 8
42,3%	22,7%	103°	40%	21%	53°
0%	0%	100°	0%	0%	51° 5
			Sous 50 mm Hg		
			100%	100%	28° 8
			79,2%	90%	38°
			65,2%	65,2%	42°
			40%	22%	39° 8
			0%	0%	38° 3

(1) Timmermans

Les chiffres correspondant à la pression de 17 mm de Hg n'atteignent pas la même précision, en raison des pertes possibles par volatilisation, malgré un refroidissement énergique du condenseur.

Sous 17 mm Hg

% H COOH dans le liq.	% H COOH dans la vap.	t°
100%	100%	18°
79,2%	89,8%	19°8
70%	76%	22°5
61%	61,1%	24°
55%	48,6%	23°5
40%	28%	21°6
0%	0%	13°

Nous avons pu ainsi tracer, pour chaque valeur de la pression, une courbe isobare (concentration-température), indiquant la marche de la distillation à la pression considérée. Le diagramme est en assez bonne concordance avec celui de Takagi (fig. 5).

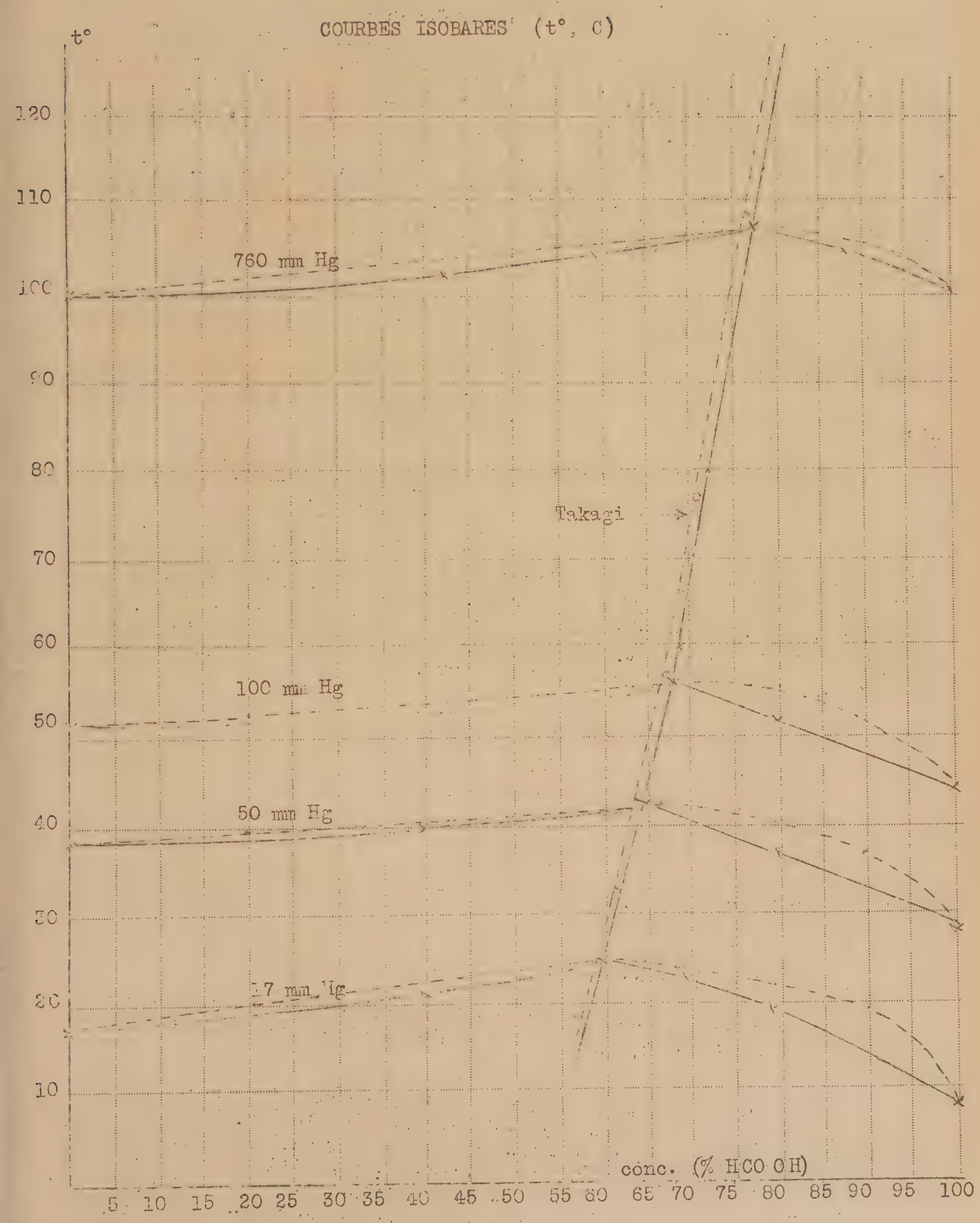

COURBES ISOBARES (t°, C)
t°
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
760 mm Hg
100 mm Hg
50 mm Hg
17 mm Hg
Takagi
conc. (% HCO OH)
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

Fig.5

Nous pouvons en tirer les conclusions suivantes, que confirment les résultats que nous avons obtenus par l'expérience :

1) L'augmentation du titre d'un acide formique par distillation est toujours possible, puisque, dans le cas d'un acide à 80%, par exemple, la vapeur émise est plus riche en H COOH que le liquide bouillant.

2) Le rendement de cette concentration est très faible et l'on arrive rapidement à la composition azéotropique.

3) Les conditions sont d'autant plus favorables que la pression est plus basse, en raison de l'évolution de la composition azéotropique et de l'écart croissant entre sa température d'ébullition et celle de l'acide pur.

Distillation fractionnée de mélanges ternaires

Comme pour la fusion, nous avons essayé de modifier le processus de la distillation en introduisant une autre substance capable d'entraîner sélectivement l'eau ou l'acide dans une combinaison azéotropique différente.

A - Essai d'entraînement par le benzène

L'expérience a été effectuée sur :
50 cc d'acide formique à 79,1%
50 cc de benzène
formant deux couches non miscibles.

L'appareil utilisé est du type décrit au Codex 1937 pour le dosage de l'eau par entraînement, mais entièrement rodé. L'allonge graduée est soudée à la partie inférieure du réfrigérant et fermée à sa base par un robinet. On recueille ainsi facilement, sans arrêter le chauffage, les différentes fractions, qu'on analyse au fur et à mesure. Le ballon est chauffé au BM. On sépare :

1)	5 cc	contenant	79%	d'H COOH
2)	5 cc	-	78,8%	-
3)	6 cc 7	-	78,5%	-
4)	2 cc 7	-	78,5%	-
5)	10 cc	-	78,5%	-
Résidu aqueux	23 cc 5	à	74,2%	-
Total	52 cc 9			
Résidu benzénique :	48 cc	à	1,8%	-

Pendant toute la durée de l'entraînement, la température, mesurée à l'entrée du réfrigérant, est restée sensiblement constante : 72° 5.

La quantité de benzène en solution dans chacune des fractions fut dosée par mesure de la température critique de dissolution. Le phénomène de démixtion du système acide formique-benzène, en fonction de la température, a été particulièrement étudié par Ewins : l'addition d'eau au système entraîne une élévation de la température critique de dissolution, proportionnelle à la quantité d'eau introduite (sauf pour de très petites quan-

tités). De la mesure de cette température, nous pouvons donc tirer une évaluation des proportions respectives d'eau et de benzène. Les chiffres donnés par Ewins peuvent être traduits en une série de courbes isothermes représentant la composition en eau, benzène et acide formique des mélanges limites (fig. 6).

Représentation graphique du système ternaire : 17 COOH - OH2 - C_6 H_6 (sections isothermes) .

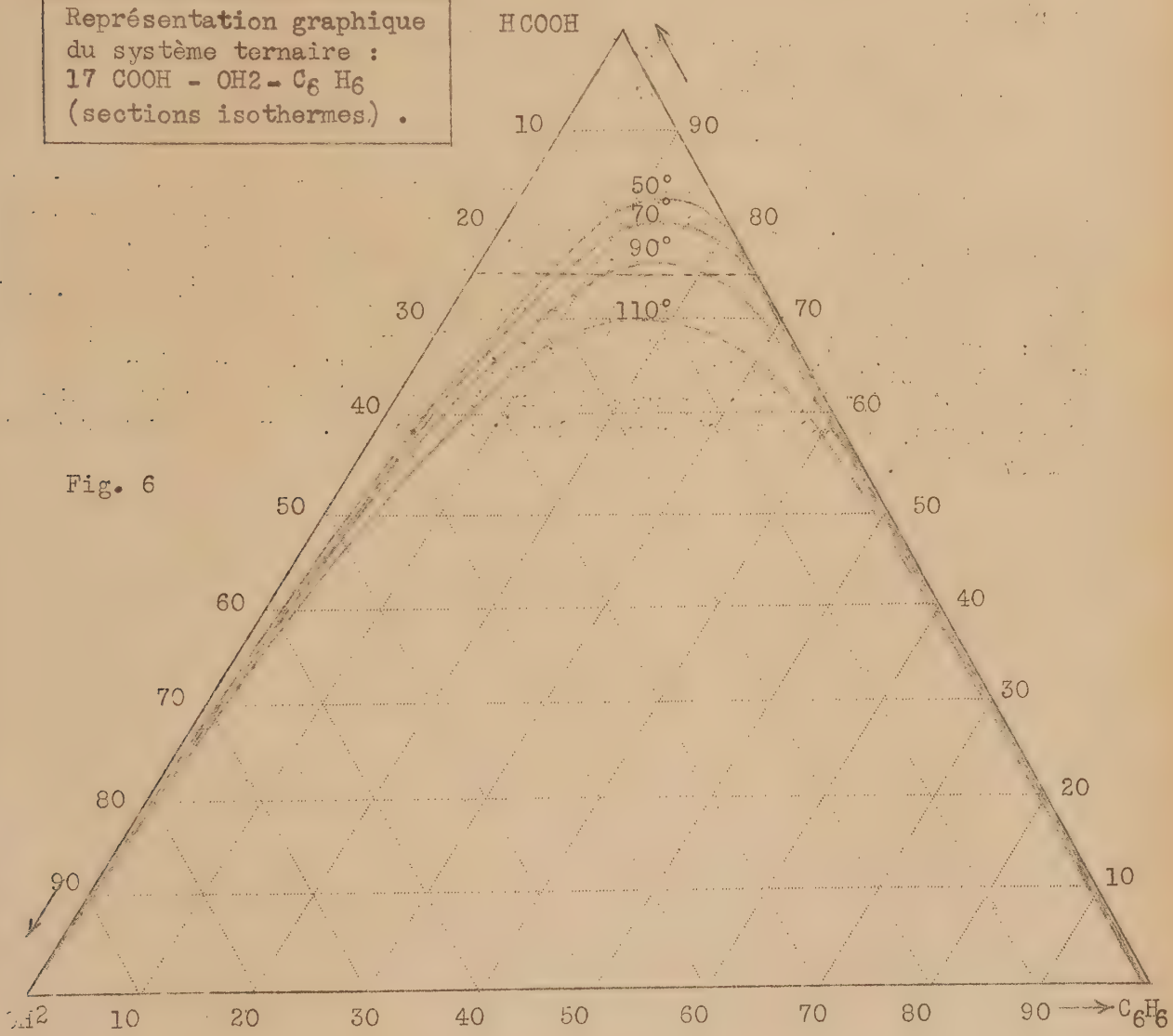


Fig. 6

Pour nous permettre d'interpoler les températures, nous avons établi une courbe des variations de la température critique en fonction de la teneur en eau, pour chaque mélange dont le pourcentage d'H COOH est connu.

Il restait donc à déterminer cette température critique pour chacun des distillats : il suffisait pour cela de les refroidir progressivement en notant la température de démixtion. Mais le graphique montre que, au-dessous de 50°, les courbes isothermes sont très rapprochées et la précision est faible. Pour écarter cette difficulté, nous avons préféré

ajouter à une partie aliquote du mélange étudié une quantité connue de benzène et mesurer la température critique de miscibilité du nouveau système, qui est naturellement plus élevée.

Exemple : 1ère fraction de distillation.

Dans un tube à essai assez épais et long, pour éviter l'évaporation, on pèse :

3 g 6784 de liquide étudié (79% H COOH)
+ 0 g 0458 de benzène pur

3 g 7242 , contenant 78% H COOH

La courbe des températures à tracer est donc celle qui correspond à 78% d'H COOH (fig. 7). On chauffe alors le tube au BM, en agitant avec un thermomètre, jusqu'à homogénéité. On laisse refroidir sans cesser d'agiter et on note la température dès que le liquide se trouble : 28° (± 0°2). Sur la courbe, on remarque qu'à 28° correspondent deux compositions limites : l'une à 0% d'eau, l'autre à 15,5-16% d'eau. Dans la première hypothèse, le distillat étudié ne contiendrait que de l'acide formique (79%) et du benzène (21%), il ne pourrait être homogène à la température ambiante (18°), d'après le diagramme d'Ewins (fig. 8). Nous conclurons donc à 15,7% d'eau.

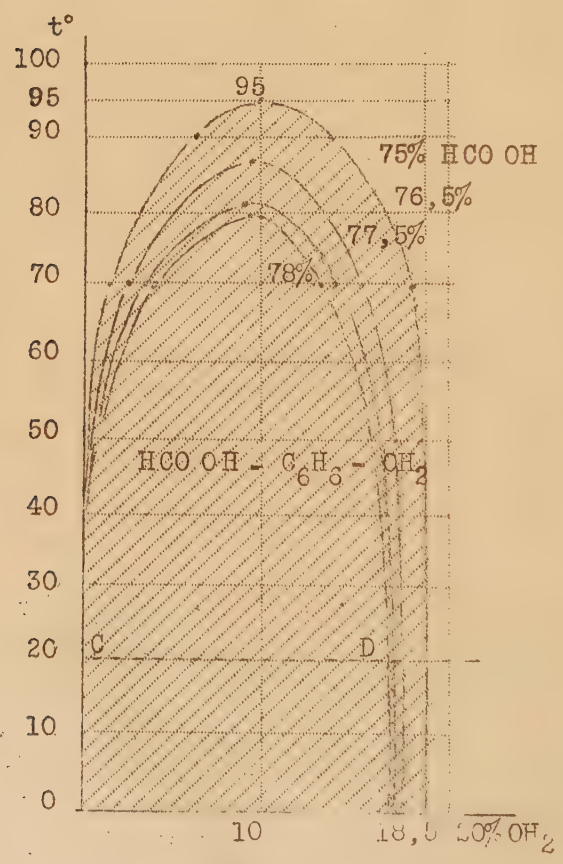


Fig. 7

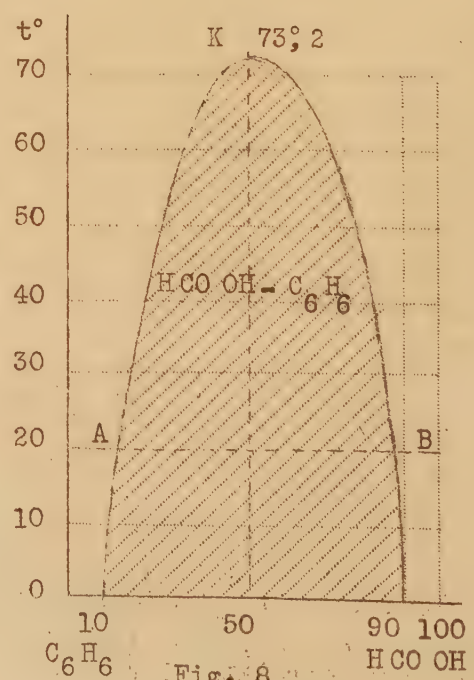


Fig. 8
(d'après Ewins)

De cette teneur dans le nouveau système formé, on peut aisément tirer la quantité de benzène dans le mélange primitif, dont la composition devient :

$$\begin{cases} 79\% \text{ d'H COOH} \\ 4,5\% \text{ de } C_6 H_6 \\ 16,5\% \text{ d'eau} \end{cases}$$

La température observée de 28° se trouvant dans une zone de faible précision (partie presque droite de la courbe), un nouvel essai fut effectué sur :

3 g 6784 de mélange
+ 0 g 0816 de benzène pur
3 g 7600 (77,3% H COOH)

ayant pour température de démixtion 49°, d'où une proportion de 16% d'eau dans le système ainsi composé. On en déduit pour le distillat n° 1 :

$$\begin{cases} 79\% \text{ d'H COOH} \\ 4,53\% \text{ de } C_6 H_6 \\ 16,47\% \text{ d'eau} \end{cases}$$

De même, on trouve :

fraction n° 2 :

78,8% H COOH
3,8% $C_6 H_6$
17,4% d'eau

fraction n° 3 :

78,5% H COOH
3,6% $C_6 H_6$
17,9% d'eau

Nous n'avons pas dosé le benzène dans la fraction résiduelle, colorée en jaune, contenant des impuretés qui élimineraient toute précision.

Si l'on fait le rapport du pourcentage d'H COOH à celui de l'eau dans chacune des fractions, on constate, au début, une légère concentration par rapport à l'acide initial à 79,1% où $\frac{H\ COOH}{OH_2} = 3,8$:

fraction n° 1 : $\frac{H\ COOH}{OH_2} = 4,8$ (acide à 83%)

fraction n° 2 : - = 4,52 (acide à 82%)

fraction n° 3 : - = 4,38 (acide à 81,5%)

Puis, la proportion de benzène diminue peu à peu dans le distillat ; celle de l'eau augmente d'autant et l'on arrive au mélange azéotropique pour la température considérée 73°(72% HCOOH), lequel doit constituer la

Représentation spatiale du système ternaire : $HCOOH-OH_2-C_6H_6$

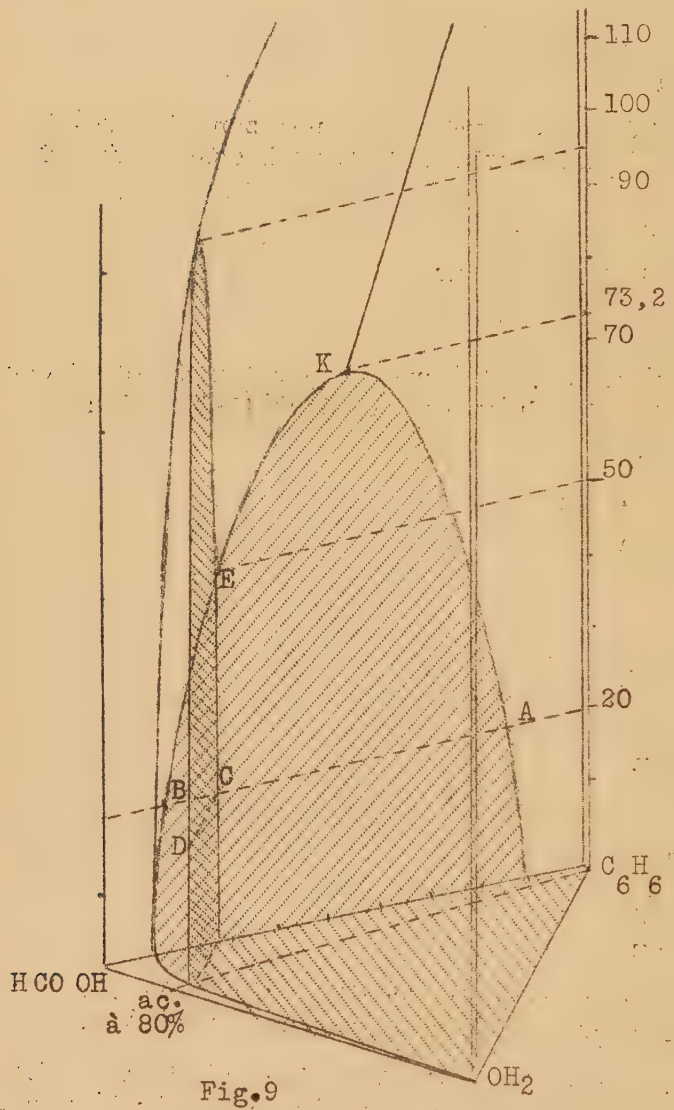


Fig.9

phase aqueuse du résidu. Dans notre expérience, celle-ci contenait encore 74,2% d'H COOH parce que l'entrainement n'a pas été suffisamment prolongé.

Le système acide formique-benzène a été étudié par Wrewsky, Held et Soukarev, mais seulement en l'absence d'eau. Dans le cas qui nous occupe (système ternaire), nous avons affaire à un entraînement par la vapeur d'un liquide volatil non miscible : chacune des deux phases (aqueuse et benzénique) conserve alors sa tension de vapeur propre (1).

A l'aide du diagramme (fig.5), on peut obtenir par interpolation la tension de vapeur de l'acide formique à 79%, à 72°5 : 215 mm Hg. Celle du benzène, à cette température, étant voisine de 550 mm Hg, on voit que leur somme est égale à la pression barométrique.

D'autre part, si l'on considère séparément le mélange H COOH-eau, à 79% d'acide, on peut calculer leurs tensions de vapeur partielles (d'après Coolidge, Wrewsky et Glagoleva), en interpolant pour 72°5 :

pression partielle H COOH = 130mm Hg
OH_2 = 85 mm
= 215mm Hg pour l'ac. dilué

L'acide sera donc entraîné de préférence au début, comme on l'observe expérimentalement. Le résidu, plus dilué, aura une tension de vapeur plus faible, tendant vers le mélange azéotropique à tension minima : cette diminution sera compensée par une augmentation de la tension de vapeur du benzène et il se produira une très légère élévation de température (pratiquement, elle passe de 72°5 à 73°).

(1) Et il y a un entraînement à la température où la somme de ces pressions de vapeur égale la pression atmosphérique.

L'enrichissement en acide observé au début de l'entraînement est encore très faible, en raison du peu d'écart entre le titre initial (79,1%) et le titre final, qui est fixé par la température à laquelle se fait l'entrainement (72% pour 73° environ). En abaissant cette température, on doit arriver au même résultat qu'en réduisant la pression dans la distillation fractionnée, puisque l'azéotrope correspondant, qui forme le résidu, sera alors moins riche en acide. Nous avons essayé, dans ce but, d'entraîner avec de l'éther de pétrole (eb : 30 à 40°).

B - Essai d'entrainement par l'éther de pétrole

Dans le même appareil et les mêmes conditions expérimentales que pour le benzène, 50 cc d'acide formique à 70% sont chauffés au BM, avec 50 cc d'éther de pétrole (eb : 30° à 40°). L'éther de pétrole entraine lentement une phase aqueuse, à 32°. On recueille successivement :

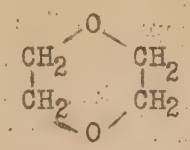
1) 4 cc 6	contenant	93,3%	d'H COOH
2) 4 cc 4	-	92,6%	-
3) 4 cc 4	-	92,2%	-
4) 6 cc 9	-	90,2%	-
5) 4 cc 7	-	87,7%	-
6) 4 cc	-	82,3%	-

Résidu : 61,5% H COOH

On peut voir sur le diagramme de la figure 5 que l'azéotrope, pour 32°, doit contenir 62,5% d'H COOH, ce qui est très voisin du chiffre trouvé dans la fraction résiduelle.

En conséquence, on obtient, en tête, un enrichissement en acide beaucoup plus net que dans le cas du benzène, comme on pouvait s'y attendre.

C - Distillation avec du dioxane



Lecat (b) mentionne l'existence d'un azéotrope négatif : acide formique-dioxane, bouillant à 113°35, soit 12° plus haut que le dioxane pur (eb : 101° 35), et contenant 43% d'H COOH. Par contre, ce même corps forme avec l'eau un azéotrope positif à 87° pour 80% de dioxane (D'Ans et Lax p.903 - Tables internat. de ctes 1929, p. 175), en ajoutant du dioxane à un acide formique aqueux, nous pouvions espérer retenir l'acide pendant le départ de l'eau.

Une autre raison nous a dirigés sur cette voie : c'est la facilité avec laquelle le dioxane donne des combinaisons, d'ailleurs peu stables, avec les acides (sulfate, picrate, ...). Cette propriété particulière, due aux deux atomes d'oxygène, rapproche le dioxane des composés à groupement oxonium, dont les sels sont bien connus.

20 cc d'acide formique à 80%

20 cc de dioxane pur

ont été distillés sous pression atmosphérique et fractionnés de la façon suivante :

1)	5 cc	- eb. : 95° - 102° ,	contenant	20,55 % H COOH
2)	5 cc	- eb. :102° - 105° ,	-	29,5% -
3)	10 cc	- eb. :105° - 107°5,	-	39,8% -
4)	10 cc	- eb.: 107°5 - 109°5,	-	50,4% -
5)	résidu (10 cc)		-	52,7% -

Sur ces différentes fractions, nous avons cherché à doser le dioxane :

- par oxydation nitrochromique, nous avons obtenu des résultats inconstants, ne permettant pas de dosage ; à froid, on n'observe aucune réduction ; à l'ébullition, les chiffres trouvés varient selon le temps de chauffage.

- le bichlorure de Hg donnant, à froid, avec le dioxane un composé d'addition cristallisé ; nous avons essayé de l'isoler quantitativement, mais le produit formé est trop soluble dans l'eau pour être recueilli en totalité.

- le brome donne un dérivé dibromé du dioxane, insoluble, mais décomposé rapidement en présence d'eau.

- par relargage, nous avons pu obtenir une évaluation approximative. Une partie aliquote du distillat est neutralisée par de la soude concentrée (lessive pure, jusqu'au voisinage de la neutralité, puis OH Na . N) ; le liquide est ensuite saturé de formiate de soude cristallisé qui relargue le dioxane en totalité. On centrifuge dans un tube gradué et on mesure la couche superficielle de dioxane. Mais les chiffres ainsi trouvés se sont avérés trop faibles par la suite ; les pertes sont, en effet, nombreuses : volatilisation par échauffement lors de la neutralisation, pertes pendant la saturation et pendant la centrifugation. Enfin, les erreurs de lecture peuvent entrainer des écarts considérables.

Nous avons finalement préféré mettre à profit les différences d'indice de réfraction entre le dioxane d'une part (n_D = 1,425 à 20°) et l'eau (n_D = 1,333 à 20°) et l'acide formique (n_D = 1,3713 à 20°) d'autre part : les écarts ne sont pas considérables, mais la détermination de cette constante est très précise, si l'on prend soin d'opérer à une température fixe.

Une série de mesures effectuées à l'aide d'un réfractomètre d'Abbe , sur différents mélanges d'acide formique, dioxane et eau en proportions variables, nous a permis de tracer l'ensemble des courbes de la figure 10. Nous avons trouvé, en particulier, pour H COOH = 1,3713 à 20°5, pour le dioxane : 1,4216 à 20° 5 (présence de quelques centièmes d'eau ?).

Grâce à ce graphique, en connaissant le taux d'H COOH et l'indice de réfraction d'un mélange quelconque, nous pouvons déduire sa composition. Les mesures étalons ayant été faites sur des liquides dosés en volume , pour des raisons de simplification il est nécessaire d'évaluer H COOOH en

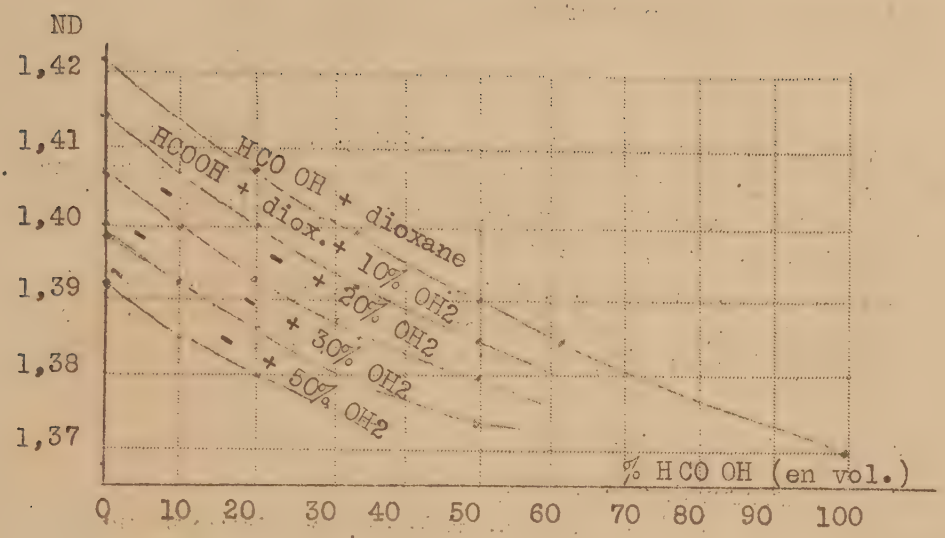


Fig.10

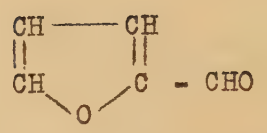
volume dans nos fractions de distillation. On obtient finalement :

	H COOH en poids	H COOH en volume	n_D à 20°5	OH_2 en volume	dioxane en volume
1)	20,55%	18%	1,3962	18%	64%
2)	29,5%	26,1%	1,3933	16%	58%
3)	39,8%	36,1%	1,3907	12,6%	51,3%
4)	50,4%	46,5%	1,389	8%	45,5%
5)	52,7%	48,85%	1,391 (?)	2%	49,15%

Il convient de remarquer que les chiffres correspondant aux teneurs en eau et dioxane de la queue de distillation sont très probablement à rectifier : cette fraction constituée par le résidu laissé dans le ballon était légèrement colorée en jaune par des impuretés (traces de graisse des rodages) et la valeur de l'indice de réfraction s'en trouve modifiée. On devrait vraisemblablement trouver moins de dioxane, 42,5 à 43%, si la décroissance est régulière, et plus d'eau (8,5%). C'est d'ailleurs ce que confirme le bilan du dioxane recueilli (on trouve 20 cc 69, au lieu de 20 cc en théorie).

Même en tenant compte de ce dernier correctif, on remarque bien un entrainement de l'eau en tête et une certaine concentration de l'acide formique à la fin. Dans les deux dernières fractions, qui contiennent presque les 2/3 de l'acide primitif, le rapport pondéral $\frac{\text{eau}}{\text{acide}} = 14\%$, au lieu de 25% au départ. Cependant cette amélioration ne se fait sentir que sur une faible quantité de liquide. D'autre part, si l'acide se trouve bien en fin de compte légèrement deshydraté, il reste à le séparer d'un volume égal de dioxane, qui, rappelons-le, bout à une température à peine supérieure de 1° au point d'ébullition de l'acide formique et qui fond à + 11°. Nous n'avons pas cherché à résoudre cette nouvelle séparation puisque, en définitive, l'essai de distillation avec le dioxane ne nous rapproche pas du but poursuivi : l'obtention directe et rapide d'un acide voisin de 100%.

D - Distillation avec du furfural



C'est également dans le dessein de modifier l'azéotropisme H COOH - eau que nous avons entrepris la distillation en présence du furfural. Ce corps donne, en effet, avec l'eau un azéotrope à 65% d'eau, bouillant à 97°9 (D'Ans et Lax , p. 898), sous 760 mm.

Nous avons du au préalable rectifier le furfural sous pression réduite : sous 35 mm de Hg, nous avons recueilli un produit incolore, passant à 75° (même ainsi rectifié, le furfural se colore rapidement à la lumière).

{ 22 cc 5 d'acide formique 80%
{ 22 cc 5 de furfural rectifié

sont fractionnés, comme dans le cas du dioxane. On obtient successivement :

1) 5 cc - incolore - 55,6% H COOH
2) 5 cc - incolore - 61% -
3) 10 cc - légèrement vert bleu - 65,5% H COOH
4) 8 cc 5 - vert-bleu - 59,8% H COOH
5) Résidu (16 cc 5) - brun - 3,7% H COOH

Il apparaît nettement que c'est le furfural (eb. : 161°5) qui reste en queue et commence à passer avec la quatrième fraction, dont il abaisse la teneur en acide formique.

Nous avons d'ailleurs dosé le furfural dans chacun des distillats séparés, par la méthode de Fleury et Poirot, où l'acide formique ne gêne pas.

Une prise d'essai convenable du distillat fortement dilué au préalable est additionnée d'une solution acétique d'orcine et de ClH contenant un peu de Cl_3 Fe. Le tout, dans un tube à essai large, est porté 1 minute au BM bouillant en même temps qu'un tube témoin contenant une solution type de furfural et préparé exactement dans les mêmes conditions (de temps, en particulier) que le premier tube. Après 1 minute au BM se développe une coloration verte, puis bleue, maxima après 1/2 heure et stable encore après plus d'une heure, qui se prête facilement à un dosage au colorimètre.

Nous avons ainsi trouvé :

	1)	55,6% H COOH	-	13,4% furfural	→	31% eau
	2)	61%	-	15,4%	-	→ 23,6% eau
	3)	65,5%	-	19,3%	-	→ 15,2% -
	4)	59,8%	-	36,5%	-	→ 3,7% -
résidu	5)	3,7%	-	97%	-	→ 0% -
				(dosé par différence)		

Là encore nous pouvons remarquer une légère concentration de l'acide en queue de distillation ; dans les trois dernières fractions, représentant

environ les 2/3 de l'acide formique initial, le rapport pondéral $\frac{\text{eau}}{\text{acide}} = 15\%$ au lieu de 25% au départ. Il s'abaisse même à 6,2% pour le dernier tiers de l'acide.

L'étude approfondie de l'entraînement ou de la distillation de l'acide formique aqueux par azéotropisme ternaire demanderait une somme considérable d'expériences et des recherches très longues. Mais tel n'est pas l'objet de nos travaux. Nous devons seulement conclure que nos essais dans cette voie ne nous ont pas permis de concentrer l'acide formique à 80% d'une façon appréciable.

3 - ADSORPTION Cette méthode analytique, d'application récente mais de jour en jour plus étendue, conduit parfois à une sélection très poussée de corps difficilement séparables autrement. L'adsorption de H COOH n'avait été étudiée par Bartell et Ying Fu que sur des solutions aqueuses très diluées. C'est pourquoi nous avons voulu connaître les possibilités qu'elle offrait dans le problème qui nous intéresse.

1°) Dans une première expérience, destinée à faire un choix parmi différents adsorbants, nous avons procédé par simple agitation de l'acide dilué en contact avec le produit étudié.

Une série de 5 flacons contenant de l'acide formique à 80% additionné de charbon actif, de silice desséchée, de silicate de magnésie desséché, de phosphate de silice ou de Bentonite, fut agitée pendant 6 heures, à un rythme assez rapide. Après quoi le contenu de chaque récipient fut filtré et l'acide formique titré dans le filtrat par alcalimétrie.

Les chiffres rassemblés dans le tableau ci-dessous montrent d'abord que les modifications obtenues, positives ou négatives, sont toutes peu marquées. D'autre part, on voit que ce sont les adsorbants à caractère acide prédominant qui, comme l'on pouvait s'y attendre, retiennent l'eau de préférence.

Dans deux cas, celui du phosphate de silice, où la présence d'ions PO_4^{---} dans le filtrat pouvait troubler le dosage acidimétrique, s'ils se trouvaient sous forme d'acide libre, et celui de la bentonite, où les ions Cl^- étaient susceptibles de jouer le même rôle, nous avons dosé différemment l'acide formique. La technique adoptée est celle de Leys simplifiée : elle nous a donné dans tous les cas d'excellents résultats. La réaction de base est :

$$\underset{46}{H\,COOH} + \underset{542}{2\,Cl_2\,Hg} \longrightarrow \underset{471}{Cl_2\,Hg_2} + 2\,ClH + CO_2$$

Il convient donc d'opérer sur une prise d'essai contenant au plus 50 mg d'H COOH : on pèse un précipité dont le poids est sensiblement 10 fois celui de l'acide. Il importe, en outre, d'effectuer la réaction en milieu tamponné par de l'acétate de Na (2 g.) neutre ou très légèrement alcalin au rouge de méthyle et d'employer un grand excès de bichlorure

Acide formique 80%	Adsorbant	Acide formique % dans le filtrat	
50 cc	lévilite (silice desséchée : 8 gr.	81%	filtrat jaune foncé - Fe +++ SO_4 + Cl : traces Ca : traces PO_4 : 0
50 cc	phosphate de silice desséché : 10 gr.	81,6% titrage par Cl_2Hg 80,5%	filtrat jaune foncé - Fe : + SO_4 : 0 Cl : + Ca : 0 PO_4 : +++
50 cc	trisilicate de Mg desséché : 10 g.	75,9%	filtrat à peine jaune Fe : + SO_4 : 0 Cl : traces Ca : traces PO_4 : traces Mg : +++
30 cc	bentonite : 10 g.	79,3% titrage par Cl_2Hg : 79,8%	filtrat jaune foncé Cl :+++ Fe : +++ SO_4 : + Ca : + PO_4 : 0
50 cc	Acticarbone (qualité g) : 10 g.	78,5%	filtrat incolore Cl : traces Fe : 0 - Ca : +++ SO_4 : 0 - PO_4 : +

de Hg (4 à 5 fois la quantité théorique : 50 cc solution à 5%). En chauffant 1 heure au BM, on obtient un calomel cristallin, facile à filtrer, qu'on lave à l'eau et à l'alcool, et sèche à 100°.

Le chiffre ainsi trouvé est très voisin du premier dans le cas de la bentonite. Pour le phosphate de silice, on voit que l'excès dû à l'acide phosphorique dans le premier titrage était peu important.

2) Dans une autre série d'essais, nous avons conjugué l'action de l'adsorption et celle de la distillation. L'acide formique à 80% est additionné de l'adsorbant et le tout est distillé sous pression réduite, immédiatement ou après un temps de contact.

H COOH 80% : 50 gr. adsorbant	temps de contact	pression	distillat
lévilite (SiO_2) 10 g.	0	45 mm	30 g. à 81,8%
- 25 g.	6 heures	25 mm	27 g. à 80%
silicate de Mg 10 g.	0	45 mm	27 g. à 84,6%
- 25 g.	6 heures	30 mm	25 g. à 86%
- 50 g.	16 heures	35 mm	14 g. à 85%

Ces résultats paraissent en contradiction avec ceux présentés plus haut, où le silicate de Mg avait une action, au contraire, défavorable. En réalité, on obtient toujours le même chiffre avec la silice, représentant une modification à peine sensible du titre de l'acide.

Quant au trisilicate de Mg, il joue, dans cette dernière expérience, en plus de son rôle d'adsorbant, celui d'un sel anhydre, capable de retenir de l'eau par hydratation.

3) L'action combinée de l'adsorption et de l'entraînement par l'éther de pétrole n'a pas été plus heureuse. Le mélange :

50 g. d'H COOH à 79%

50 cc d'éther de pétrole (eb.: 30-40°)

5 g. de SiO_2 desséchée

chauffé dans l'appareil à entraînement utilisé précédemment, donne, en tête :

5 cc contenant 90,5% d'H COOH

Si l'on considère que la première fraction obtenue sans SiO_2 avait un titre de 93,3% en H COOH, le rôle de la silice apparaît plutôt défavorable dans ce cas.

II - METHODES CHIMIQUES

La fixation de l'eau par un adsorbant s'étant montrée largement insuffisante, voire inefficace, il nous restait à essayer de retenir cette eau par voie chimique, à l'aide d'une substance deshydratante. L'avidité à l'égard de l'eau se manifeste avec une intensité très variable, selon le deshydratant envisagé. Certains sels anhydres s'hydratent en libérant très peu d'énergie, cette réaction pouvant être moins exothermique que la dilution de l'acide formique. D'autres ont une plus grande affinité pour l'eau. La plupart des acides minéraux retiennent assez fortement l'eau ($SO_4 H_2$, $PO_4 H_3$ anhydres). Enfin, les anhydrides ont une action parfois

violente, en entraînant l'eau dans une réaction chimique exothermique. Ces derniers seraient donc théoriquement les meilleurs deshydratants, s'ils ne provoquaient en même temps une décomposition de l'acide formique. Pour éviter ce phénomène parasite, nous nous sommes tout d'abord adressé à des réactifs assez doux.

1) Un premier essai de deshydratation par du chlorure de calcium anhydre, suivi de distillation sous pression réduite, nous a donné un acide formique encore assez dilué et, en outre, chargé de ClH.

Les sulfates conviennent mieux : avec le sulfate de Mg desséché, nous avons obtenu une concentration notable.

{ 50 g. d'acide formique à 80%
{ 25 g. de SO_4 Mg anhydre

ont été chauffés à reflux, puis distillés sous 15 à 17 mm de Hg. On recueille 25 g. d'acide à 90,5% (rendement en H COOH : 56%).

Mais si l'on compare avec la distillation simple sous cette pression, on peut constater que la différence due à l'addition de sel anhydre est peu élevée. Il reste encore d'ailleurs près de 10% d'eau à séparer, pour lesquels la difficulté subsiste.

Le sulfate de cuivre anhydre fournit des résultats très voisins.

2) Une expérience effectuée avec du formiate de K desséché, comme deshydratant, nous a amenés à des constatations nouvelles.

Le sel anhydre fut préparé en saturant de l'acide formique dilué (80%) par une quantité calculée de potasse caustique. On évapore au BM, pour parvenir, après un temps assez long, à un résidu sirupeux, cristallisant par refroidissement, mais contenant encore de l'eau, qui ne part plus au BM. On termine la dessication à l'étuve à 100°, puis sous vide en présence de $P_2 O_5$.

Dans le ballon de l'appareil à distiller, rodé, utilisé dans nos expériences précédentes, on mélange :

{ 50 g. d'H COOH à 80%
{ 50 g. d'H COOK sec

Il se produit un échauffement notable accompagnant la dissolution. On distille sous 40-45 mm. On obtient tout d'abord :

10 g. de distillat à 37,8% d'H COOH (= 3 g.80 d'H COOH)
10 g. - - à 78% - (= 7 g.80 -)
11 g.60

A ce moment, la distillation se ralentit et s'arrête si l'on ne chauffe pas davantage.

Des 40 g. d'H COOH libre introduits au début, il reste donc dans le ballon : 28 g.40, ce qui correspond, pour 1 molécule d'H COOK anhydre (PM = 84), à :

$$\frac{28,4 \times 84}{50} = 47 \text{ g.70 } H\,COOH \quad (PM = 46)$$

On a ainsi fixé sensiblement 1 molécule d'H COOH par molécule d'HCOOK, ce qui indique exactement la formation d'un formiate acide : HCOOK . HCOOH, comme l'indiquait déjà Lorin (h).

Si l'on poursuit la distillation en augmentant la température, on recueille de nouveau péniblement :

18 g. d'acide à 96,5%

libérés grâce à la décomposition du formiate acide. Celle-ci n'a lieu qu'à une température supérieure à son point de fusion (F : 105-110° - Levi) et s'accompagne d'un dégagement de CO provenant de la moitié de la molécule du sel acid c. Le rendement s'en trouve fortement abaissé.

3) Devant l'imperfection du rôle deshydratant des sels anhydres, nous avons expérimenté l'action plus énergique de l'acide sulfurique. La destruction de la molécule d'H COOH en CO et OH_2, qu'engendre malheureusement l'acide sulfurique, est depuis longtemps connue et classique : c'est un mode de préparation de CO pur (Sabatier et Mailhe - Senderens - Meyer - Schierz).

Ce dernier phénomène a fait l'objet d'une étude approfondie de Schierz et Ward, puis de Right, en particulier quant aux effets de la température et de la présence d'eau sur la vitesse de réaction : on voit que la dilution du milieu abaisse considérablement cette vitesse, d'autant plus vite que la température est plus élevée.

Mais déjà bien avant ces travaux, Maquenne avait basé sur des constatations semblables un procédé de concentration de l'acide formique, comme nous l'avons vu plus haut. C'est le mode opératoire préconisé par Maquenne que nous avons suivi.

1ère expérience : Pour reproduire fidèlement les indications de Maquenne, nous sommes partis d'acide formique à 85,5% (250 g.). Pour former l'hydrate $SO_4\,H_2 \,.\, CH_2$ avec l'eau de dilution de cet acide, il faudrait théoriquement 226 g.50 de $SO_4\,H_2$ à 66° Bé. Nous en avons pris 122 g., ajoutés à l'acide formique en refroidissant sous un courant d'eau.

L'appareil à distiller est relié à une trompe à eau qui abaisse la pression à 25 mm de Hg. En chauffant lentement au B.M. à 60-65°, on recueille 148 g. d'acide à 95%. A ce moment, la pression s'élève peu à peu et atteint 40 à 50 mm de Hg : il faut chauffer davantage, la distillation se ralentit et il se forme du CO : ce dernier est mis en évidence en introduisant entre la trompe et le condenseur un papier imbibé d'une solution de chlorure de Palladium à 2°/oo, qui noircit en présence de CO.

Le rendement en H COOH réel est donc de 67%, la concentration atteinte est de 95%.

2ème expérience : Dans les mêmes conditions, nous avons traité 250 g. d'acide formique à 80% par 170 g. de $SO_4 H_2$ - 66° Bé (théoriquement, 312 g.5 pour $SO_4 H_2 . OH_2$). La distillation sous 25 mm de Hg, jusqu'à noircissement du chlorure de Palladium, fournit 141 g. d'acide à 96,3%. A la fin, comme dans l'exemple précédent, la pression remonte et la distillation devient très lente.

Rendement : 68%, en acide à 96,3%.

3ème expérience : Pour essayer d'éviter la réaction secondaire finale, une nouvelle distillation fut réalisée avec la même quantité d'H COOH 80% et un poids plus faible de $SO_4 H_2$ (125 g.). Sous 25 à 30 mm, on obtient 175 g. d'acide à 94,9%.

Rendement : 83%, en acide à 94,9%, donc un peu supérieur à ceux des premières expériences, mais au détriment du titre de l'acide distillé.

4ème expérience : En gardant les proportions fixées par Maquenne, nous avons opéré sur des quantités plus petites : 50 g. d'acide à 80% et 34 g. de $SO_4 H_2$ - 66° Bé. On distille sous 20 à 25 mm, 31 g. d'acide à 95,7%.

Rendement : 74%, en acide à 95,7%.

Si le rendement brut est faible, il faut tenir compte du fait, signalé par Maquenne, qu'on peut récupérer l'acide formique retenu par $SO_4 H_2$ et ne distillant plus, même à 80°. Il suffit d'ajouter de l'eau au résidu : on entraîne ainsi un acide dilué, qui ramène le rendement à un taux voisin de la théorie. La décomposition en CO, en effet, reste faible ; nous avons pu nous en assurer en dosant, dans les résidus de distillation, d'une part la somme H COOH + $SO_4 H_2$ par acidimétrie, d'autre part $SO_4 H_2$ seul à l'état de SO_4 Ba. Le déficit maximum a été observé dans la 4ème expérience, il s'élève à 2 g. 075 d'H COOH, sur 40 g. au départ (= 5%). Encore ce chiffre englobe-t-il les pertes par volatilisation (malgré le refroidissement du condenseur dans une saumure).

En conclusion, la méthode de Maquenne constitue un bon procédé de concentration, si l'on respecte soigneusement les précautions indiquées par l'auteur. Cependant, nous n'avons pu obtenir, sans porter préjudice au rendement, un titre supérieur à 96%, ce qui ne pouvait suffire à tous nos essais ultérieurs.

4) A l'acide sulfurique concentré, nous avons tenté de substituer l'acide phosphorique anhydre. Selon Senderens, le dédoublement de H COOH par $PO_4 H_3$ est bien moins rapide qu'avec $SO_4 H_2$. L'acide phosphorique à 100% est préparé par simple addition de P_2O_5 (en quantité calculée) à de l'acide phosphorique à 85,6% (d = 1,71), en refroidissant le mélange.

50 g. d'H COOH à 80% sont distillés sous 18 à 20 mm de Hg, avec 50 g. d'acide phosphorique à 100%. On recueille successivement :

21 g. d'acide à 92% (rendement = 48,5%)

20 g. d'acide à 82% (rendement moyen = 89% en acide à 87%).

La deshydratation par $SO_4 H_2$, dans des conditions semblables, nous avait fourni de meilleurs résultats (acide à 95,7%, avec un rendement de 74%).

A titre de comparaison, nous avons fait agir cet acide phosphorique à 100% sur du formiate de Ca :

$$\begin{cases} 100 \text{ g. de } (HCOO)_2 Ca \text{ (anhydre)} \\ 150 \text{ g. de } PO_4 H_3 \text{ 100\% (correspondant à la formation de phosphate monocalcique).} \end{cases}$$

Sous 25 mm, la distillation est pénible : il faut chauffer au B.M. presque bouillant, mais la pression remonte alors à 45 mm. On obtient finalement 38 g.50 d'acide à 97%.

Rendement : 54%.

Walton et Stark ont étudié l'action de l'acide phosphorique sur l'acide formique dans diverses conditions de température et de dilution. Leurs chiffres mettent en évidence une constante de vitesse de réaction nettement moins élevée qu'avec $SO_4 H_2$ à la même température, particulièrement quand les acides sont concentrés. De plus, le coefficient de température $\frac{k\,T}{k\,T - 10°}$ est plus faible pour l'acide phosphorique.

Mais si $PO_4 H_3$ semble préférable dans la décomposition du formiate de Ca, son action deshydratante sur l'acide formique dilué est bien inférieure à celle de $SO_4 H_2$.

5) Enfin, un dernier deshydratant, plus actif que les précédents, l'anhydride phosphorique, nous a permis d'atteindre un résultat que les autres n'avaient pu nous fournir.

1ère expérience : Craignant une importante décomposition sous l'effet d'une deshydratation violente, nous avons d'abord opéré sur un acide formique moins dilué, titrant 89%.

100 g. d'acide à 89% sont refroidis dans une saumure (glace + sel à p.e. environ) ; on ajoute progressivement, en agitant, 32 g. de $P_2 O_5$, soit un léger excès sur la quantité théorique (29 g.) pour former $PO_4 H_3$: il se produit une vive effervescence et un échauffement sensible. Par distillation sous 15 à 18 mm de Hg, dans l'appareil rodé habituel au B.M. à 60°, on isole 66 g. d'acide à 97,5%. A la fin de la distillation, la pression s'élevait à 25 à 30 mm de Hg.

Rendement : 74%, en acide à 97,5%.

2ème expérience : A partir d'acide formique à 80% et de P_2O_5 en quantité calculée.

En refroidissant soigneusement, comme ci-dessus, on ajoute 26 g.50 de $P_2 O_5$ à 50 g. d'acide formique à 80%. La température prise dans le récipient atteint, de façon passagère, 50° au maximum.

La distillation, dans les mêmes conditions, donne 23 g. d'acide à

97,6% : en distillant jusqu'à noircissement du chlorure de Pd.

Rendement : 56,5%, en acide à 97,6%.

Le résultat est assez voisin de ceux que donnait $SO_4 H_2$, mais suffisamment encourageant.

3ème expérience : A partir d'acide formique à 80% et de $P_2 O_5$ en léger excès.

{ 50 g. de H COOH à 80%
{ 30 g. de $P_2 O_5$.

Distillation sous 25 mm : on obtient 29 g. d'acide à 98%, avec un rendement de 73,5%.

Aucun des deshydratants employés jusqu'ici ne nous avait conduit à ce chiffre.

4ème expérience : A partir d'acide formique à 80% et de $P_2 O_5$ en fort excès.

{ 50 g. de H COOH à 80%
{ 35 g. de $P_2 O_5$

La distillation extrait 27 g. 50 d'acide à 96,5%, avec un rendement en H COOH réel de 68%.

Il semble donc y avoir un optimum dans la quantité de $P_2 O_5$ à utiliser, un trop large excès entraînant une décomposition plus forte.

5ème expérience : Dans tous les essais précédents, nous distillions très peu de temps après la fin de la réaction. Ici, au contraire, à partir d'acide formique à 90% et de $P_2 O_5$ en léger excès, nous avons introduit un temps de contact entre la deshydratation et la distillation.

{ 100 g. d'acide à 90%
{ 60 g. de $P_2 O_5$

Après mélange dans les conditions habituelles, le tout est laissé au repos 4 heures dans le mélange réfrigérant. Au bout de ce temps, on recueille par distillation (en utilisant une colonne plus longue que dans les autres expériences) 54 g. d'acide à 99,3%, soit un rendement de près de 60% en H COOH réel, sous forme d'acide de très haut titre. Celui-ci est d'ailleurs séparé à l'état cristallisé dans le condenseur.

6ème expérience : A partir d'acide à 90% et de $P_2 O_5$ en léger excès, temps de contact de 48 heures à basse température, avant la distillation.

{ 100 g. d'acide à 90%
{ 60 g. de $P_2 O_5$

donnent, sans noircissement du chlorure de Pd, un distillat qui cristallise dès sa condensation. On peut ainsi séparer :

6 g. d'acide à 98,5%
44 g.5 d'acide cristallisé à 100% } 50 g.5 à 99,82%
soit un rendement de 56,5%.

7ème expérience : A partir d'acide à 80% et de P_2O_5 en léger excès, temps de contact de 48 heures à basse température, avant distillation.

{ 100 g. d'acide à 80%
{ 120 g. de P_2O_5
fournissent de même :

25 g. d'H COOH à 98%
27 g.50 d'H COOH cristallisé à 100% } 52 g.50 d'acide à 99%
avec un rendement de 61%.

Nous avons fait le calcul des pertes en acide formique au cours des expériences (2) et (3). Dans le premier cas, la différence entre deux titrages acidimétriques directs, dont le deuxième après un séjour de 24 heures à 100°, nous a indiqué un déficit de 2 g.20 en H COOH, soit 5,5%.

Dans la 2ème expérience, effectuée avec un excès de P_2O_5, nous avons, de la même façon, mis en évidence une perte de 4 g.60 de H COOH, soit environ 10%.

Mais il importe de remarquer que ces pertes ne sont pas forcément dues en totalité à la formation de CO. Nous avons pu, au contraire, nous rendre compte qu'elles provenaient en grande partie de la volatilisation d'H COOH au moment de l'addition de P_2O_5, dont la réaction avec l'eau est fortement exothermique : en opérant dans un récipient bien refroidi et surmonté d'un réfrigérant et d'un tube rempli de chaux sodée, on récupère presque tout l'acide volatilisé ; la perte totale de poids est alors très faible.

Malheureusement, la manipulation de P_2O_5 n'est pas très aisée. D'autre part, son insolubilité à peu près complète dans les solvants qu'il n'attaque pas empêche de le diluer avant de l'introduire dans l'acide formique. Cette difficulté, peu importante lorsque l'on met en jeu de petites quantités, devient plus grave si l'on veut travailler à grande échelle ; le problème à résoudre sera surtout celui de l'addition très progressive du réactif, en vase clos pour éviter l'humidité et les pertes par vaporisation.

Dans tous les cas, il importe de refroidir énergiquement : un mélange de glace pilée et de sel convient bien, à condition d'agiter le liquide entre deux apports de P_2O_5, pour faciliter la réfrigération. Une autre condition essentielle est le contact de plusieurs heures avant de distiller : il est probable que la réaction de P_2O_5 avec l'eau de l'acide dilué s'effectue par étapes et que la troisième molécule d'eau ne doit former l'acide ortho-phosphorique qu'au bout d'un certain temps. L'action de l'acide phosphorique semble d'ailleurs assez complexe (Walton et Stark) :

comme dans le cas de la deshydratation de $SO_4 H_2$, tout l'acide formique n'est pas distillable immédiatement. Une partie reste retenue et ne part qu'après addition d'eau au mélange acide. La facilité avec laquelle PO_4H_3 forme des complexes semble en faveur du passage intermédiaire par un composé d'addition.

Après avoir passé en revue des essais de concentration très variés, notre choix s'est porté sur cette dernière technique, qui procède d'ailleurs de plusieurs actions différentes, puisqu'on y retrouve à la fois la deshydratation par voie chimique, la distillation fractionnée sous pression réduite et la cryolyse. Telle que nous l'avons décrite, elle nous a donné la plus grande satisfaction et nous a permis de préparer l'acide formique 99-100% nécessaire à nos expériences ultérieures.

Deuxième Partie

ESTERIFICATION PAR L'ACIDE FORMIQUE

L'obtention d'acide formique concentré nous a permis d'étudier l'estérification des alcools et les conditions dans lesquelles elle peut s'effectuer quantitativement. Nous avons cherché tout d'abord à en tirer une méthode de dosage des acides biliaires dans la bile, à la faveur de leurs fonctions alcooliques. Puis nous avons essayé d'étendre ce procédé à d'autres alcools pour en faire une méthode, sinon générale, du moins capable de compléter celles précédemment utilisées.

TRAVAUX ANTERIEURS L'importance du groupement OH tient à la fois au grand nombre de substances qui le contiennent et à la grande réactivité - parfois aussi à l'action physiologique - que l'oxhydryle leur confère. Aussi existe-il de nombreux procédés de détermination quantitative.

Les composés hydroxylés jouent un rôle primordial dans les huiles essentielles, où se trouvent simultanément des alcools 1aires, 2aires et 3aires, des phénols, des aldéhydes ..., substances d'inégale valeur, tant au point de vue commercial que thérapeutique. Plusieurs méthodes ont été étudiées pour cette application particulière, dont nous serons amenés à parler fréquemment ; elles ont, en effet, pour but de doser sélectivement un principe actif dans un milieu complexe, cas analogue au dosage des acides biliaires dans la bile.

Si l'on excepte la méthode très générale de Zérévitinoff (a,b), basée sur la réaction des alcools avec les organo-magnésiens, que l'auteur a appliquée aux essences, tous les autres procédés sont fondés sur une réaction d'estérification. Le plus étudié et le plus utilisé est l'acétylation : on a eu recours, soit à l'anhydride acétique, soit au chlorure d'acétyle.

La technique primitive, longtemps mise en pratique, consiste à chauffer la substance avec de l'anhydride acétique bouillant à reflux (Lewkowitsch). On la perfectionna en ajoutant de l'acétate de Na sec, qui élève le point d'ébullition et facilite la réaction (technique de Schimmel décrite par Gildemeister et Hoffmann). Dans les deux cas, après refroidissement, on reprend par l'eau et sépare le produit acétylé, qu'on lave et sèche ; sur une partie aliquote, on dose par saponification les groupes acétyl fixés.

Les inconvénients de ce procédé sont nombreux : il exige l'isolement et la purification du dérivé acétylé, dont il faut, en outre, préparer une assez grande quantité. En milieu complexe, il se produit des réactions

secondaires : deshydratation partielle d'alcools tertiaires et terpéniques, fixation d'acide acétique sur des doubles liaisons.

Pour éviter ces derniers phénomènes, Boulez recommanda l'emploi d'un diluant (m-xylène) pour le mélange : anhydride acétique - acétate Na. Il dose ainsi le terpinéol, le linalol et la terpine (alcools tertiaires).

Une variante fut proposée plus tard par E. André : pour échapper à l'isolement du dérivé acétylé et à son lavage, qui risque, soit d'être incomplet, soit de provoquer un début d'hydrolyse ; l'auteur entraîne l'excès d'anhydride par le xylol, de point d'ébullition très voisin, qui a servi de diluant à la réaction. L'indice de saponification est mesuré sur la totalité du résidu. Cette méthode garde encore la préférence de certains analystes (Césaire).

Malgré la saponification finale dans les techniques décrites, l'acétylation classique est largement applicable et a rendu de nombreux services. Mais, en présence d'un mélange de corps hydroxylés, il est difficile de préciser les limites de l'acétylation ; les alcools primaires et secondaires réagissent bien, les alcools tertiaires et les phénols incomplètement et les aldéhydes de façon variable. C'est particulièrement sur les essences, qui contiennent tous ces composés, qu'ont été étudiés les procédés ultérieurs : les uns tendent à éliminer complètement de la réaction les alcools tertiaires et les aldéhydes, s'ils sont de moindre intérêt ; les autres, au contraire, s'attachent à doser quantitativement les alcools tertiaires, qui peuvent constituer des principes actifs.

L'estérification - et surtout l'acétylation en présence de pyridine - tient la première place. La pyridine est un catalyseur négatif pour les alcools tertiaires (MM. Delaby et Sabetay). L'emploi de ce réactif remonte à 1898 : Einhorn et Hollandt l'utilisaient - non pas pour une technique de dosage, mais pour préparer des éthers - avec le chlorure d'acétyle ou de benzoyle. La première application quantitative est due à Verley et Bölsing : la substance étudiée est chauffée 1/4 d'heure au B.M. avec un mélange d'anhydride acétique et de pyridine. Le tout est ensuite repris par l'eau et l'on titre par une solution alcaline l'excès de réactif, en comparant à un témoin à blanc. Cette technique présente, la première, le gros avantage d'éviter la saponification du dérivé acétylé.

Plus tard, Verley modifia sa méthode : l'anhydride acétique est additionné de chlorure d'acétyle comme catalyseur et le chauffage est prolongé. Mais l'auteur restreint sa réaction aux alcools primaires et secondaires et recommande de s'abstenir en présence d'alcools tertiaires, phénols, amines primaires et secondaires et aldéhydes réagissant plus ou moins.

Smith et Bryant obtiennent des résultats comparables, mais plus rapidement, avec le chlorure d'acétyle seul et la pyridine.

Pourtant, beaucoup de chimistes restent partisans de l'anhydride acétique, dont l'action est plus régulière : Peterson et West, Rabaté l'appliquent à l'étude des sucres, Marks et Morrell, M. Delaby et Mlle Breugnot (a) à l'indice d'acétyle des corps gras hydroxylés. Ces derniers auteurs (b) dosent ainsi également le santalol dans l'essence de santal.

Mais l'anhydride acétique, même en présence de pyridine, ne semble pas encore strictement sélectif. Pour l'évaluation des alcools terpéniques, plusieurs auteurs préconisèrent l'estérification par l'anhydride phtalique, ou phtalisation : soit en milieu benzénique (technique de Schimmel ou encore Sabetay et Naves), soit avec la pyridine (technique de Radcliffe et Chadderton, à laquelle Glichitch et Naves (a,b) accordent la préférence). Les alcools tertiaires ne réagissent alors rigoureusement pas.

Mais le linalol, le terpinéol ..., alcools tertiaires, sont des constituants primordiaux d'essences aromatiques ou médicamenteuses. Il importe donc de pouvoir les évaluer. M. Sabetay (a) propose, dans ce but, l'acétylation catalytique, par l'anhydride acétique additionné de PO_4H_3, à froid. PO_4 H_3 catalyse l'estérification des alcools tertiaires, à l'inverse de la pyridine.

La présence d'un diluant ajouté au mélange acétylant classique (méthode de Boulez) permet également de bons résultats.

C'est dans cet ordre d'idées qu'on a fait intervenir la formylation. L'action de l'acide formique seul avait été envisagée par Stephan (a,b), mais ne semblait pas quantitative, du moins pour les alcools tertiaires. A chaud, l'acide formique entraîne la deshydratation de la plupart d'entre eux, avec formation de terpènes (Bertram et Gildemeister) ; cette destruction même put cependant être mise à profit pour doser le citronellol en présence de géraniol : le premier est estérifié, le second est deshydraté (Walbaum et Stephan - Gildemeister et Hoffmann).

L'acide formique fut utilisé par Einhorn et Hollandt, en solution pyridinique, pour préparer des dérivés formylés d'alcools, de phénols et d'amines.

Ce fut l'anhydride acéto-formique de Béhal qui permit le dosage des alcools tertiaires par formylation : celle-ci est réalisable à froid. Le réactif de Béhal ne donne que des esters formiques, s'il est employé en excès et à basse température (Blaise). En observant cette dernière précaution, on empêche la deshydratation des alcools tertiaires, qu'on peut ainsi doser (Glichitch (a,b).

A l'aide de cette dernière méthode, M. Sabetay (d) put évaluer séparément les 3 catégories d'alcools dans les essences : malgré certaines irrégularités dues aux doubles liaisons des terpènes et signalées par l'auteur (c), la formylation englobe la somme: alcools primaires, secondaires et tertiaires ; l'acétylation pyridinée, celle des alcools primaires et secondaires. Enfin, les alcools primaires sont dosés, approximativement, par tritylation, méthode proposée par M. Sabetay (b), basée non plus sur une estérification, mais sur l'éthérification de l'alcool par le chlorure de trityle (ou triphenylméthyle) avec libération de ClH titrable. Mais la sélectivité de ce procédé est loin d'être rigoureuse.

Comme nous venons de le voir, l'emploi de l'acide formique seul, comme agent d'estérification quantitative, fut très restreint, puisqu'il se borne, à notre connaissance, aux essais de Stephan et de Walbaum. Pourtant sur le plan théorique, l'acide formique concentré semble apporter des conditions favorables.

Le principe même des dosages précédents reste soumis aux règles générales de l'estérification. Comme pour toute réaction d'équilibre, on doit alors envisager :

- la notion de vitesse de réaction, chacun des deux phénomènes inverses ayant une vitesse propre ;

- la notion corrélative de limite définissant l'équilibre, atteinte quand les deux vitesses deviennent égales.

L'estérification devant évidemment être quantitative pour permettre un dosage, il va de soi qu'il faut repousser l'équilibre le plus possible, jusqu'à le supprimer ; la vitesse d'estérification doit donc être rendue constamment supérieure à celle d'hydrolyse. La température, la durée de réaction agissent à peu près également sur l'une et l'autre et ne peuvent ainsi modifier sensiblement la valeur de la limite. D'autres facteurs, au contraire, influent différemment sur les deux réactions opposées, l'absence d'eau au départ, ou mieux l'élimination progressive de l'eau formée, en diminuant la concentration en ions OH^-, déplacent l'équilibre dans le sens cherché et sont favorables à l'estérification. Un excès d'alcool, ou surtout d'acide, et en général toute augmentation de la concentration en ions H^+ accélère nettement l'estérification par rapport à l'hydrolyse, même si la vitesse de cette dernière se trouve accrue en valeur absolue (Euler).

C'est pourquoi, dans les méthodes énumérées plus haut, l'agent estérifiant est, soit un anhydride (simple ou mixte), soit un chlorure d'acide, qui s'empare de l'eau formée. Dans le cas, plus rare, où l'on utilise un acide, celui-ci est toujours additionné d'un catalyseur, généralement un acide minéral (ClH, SO_4H_2, PO_4H_3,...).

Mais l'acide organique lui-même apporte des ions H^+ et la vitesse d'estérification est proportionnelle à sa constante de dissociation. Or l'acide formique joint à sa forte avidité pour l'eau une constante de dissociation nettement plus élevée que celles des acides homologues : plus de 10 fois celle de l'acide acétique, par exemple :

à 20° : $K_{CH_3COOH} = 1,75 \cdot 10^{-5}$

$K_{HCOOH} = 1,765 \cdot 10^{-4}$ (d'Ans et Lax, p. 844)

Ces ions H^+ sont donc susceptibles de jouer un rôle d'autocatalyse de l'estérification, non négligeable dans le cas de H COOH (Goldschmidt et Melbye (a,b). Selon ces auteurs, la formylation directe devient une réaction bimoléculaire, dont le rendement dépend alors de la concentration en acide.

L'empêchement stérique peut constituer aussi un élément déterminant du taux d'estérification ; il est d'autant plus important que le radical est plus ramifié, au point d'attache du groupement fonctionnel : l'acide formique représente donc, à ce point de vue, un cas particulièrement favorable. L'étude de l'empêchement stérique sur d'autres acides gras montre que ce phénomène intervient surtout dans l'estérification catalytique (Vavon).

Par contre, l'hydrolyse joue ici contre l'acide formique, puisque sa vitesse est grossièrement parallèle à celle de l'estérification ; elle est

influencée dans le même sens, par les mêmes facteurs : facteur stérique, force de l'acide,....

Nous verrons plus loin le rôle joué par la structure de l'alcool envisagé.

L'estérification directe par H COOH, sans l'aide de catalyseurs, a été assez peu étudiée - non plus que la saponification des esters formiques. Elle n'a guère été expérimentée que sur les premiers termes des alcools linéaires, en la comparant avec l'estérification par d'autres acides : acide acétique surtout, acides benzoïques plus ou moins substitués (Menschutkin (a,b,c) Michael - Sudborough et Gittins - Williams, Gabriel et Andrews, etc...). L'étude de la formylation a été particulièrement approfondie par Kailan et ses collaborateurs, qui l'étendirent à un certains nombres d'alcools. Dans les conditions expérimentales définies par eux, avec H COOH très concentré, les alcools sont estérifiés pratiquement en totalité, les taux de réaction étant calculés d'après des mesures cryoscopiques.

Par contre, une telle expérimentation n'a jamais été appliquée aux acides biliaires. Leurs dérivés formylés ne sont pas nouveaux : Wieland et Reverey, Cortese et Baumann (a,b), Ruzicka et Plattner, Hoehn et Moffett, les ont préparés par chauffage avec un excès (2 cc pour 1 gr. environ) d'acide formique à 90% : 5 heures au B.M., de 50° à 80° selon les auteurs. Après distillation de l'excès d'acide, le résidu est recristallisé dans l'alcool dilué. Car le but visé reste, dans la plupart des cas , l'obtention de l'acide formylé pur, en vue de synthèses ultérieures (acides biliaires conjugués).

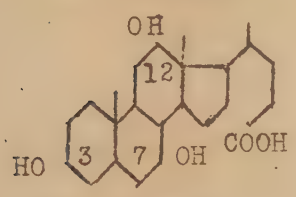
Mais les chimistes n'ont pas délimité strictement les conditions nécessaires à une formylation quantitative susceptible de s'appliquer à un dosage. C'est cette étude que nous allons entreprendre maintenant.

Chapitre I

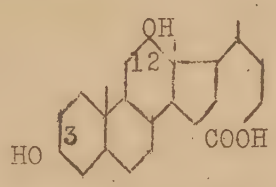
FORMYLATION DES ACIDES BILIAIRES

Plusieurs méthodes ont été proposées pour doser les acides biliaires dans la bile. Elles sont d'inégale valeur ; mais aucune n'est susceptible d'indiquer les pourcentages respectifs des différentes formes sous lesquelles ces composés se trouvent dans la sécrétion naturelle. La bile contient, en effet, à l'état de sels alcalins :

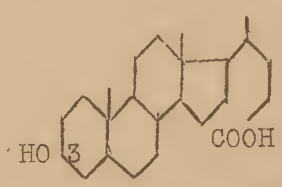
- de l'acide cholique,
- de l'acide désoxycholique (anthropo - ou hyo-désoxycholique, selon la position du 2ème OH),
- de l'acide lithocholique (très peu normalement)
- des acides conjugués (glyco - ou tauro-cholique, ou désoxycholique).



Ac. cholique



Ac. désoxycholique



Ac. lithocholique

$- CO - NH - CH_2 - COOH$: acide glyco-conjugué

$- CO - NH - CH_2 - CH_2 - SO_3 H$: acide tauro-conjugué.

Leurs proportions varient notamment avec l'origine zoologique de la bile. Les acides libres sont, en général, en petite quantité par rapport aux acides conjugués. Chez l'homme (et la plupart des herbivores), l'acide cholique est environ 8 à 10 fois plus abondant que l'acide dèsoxycholique. Ce dernier est presque seul chez le porc. Enfin, la bile de l'homme et des herbivores est beaucoup plus riche en acides glyco-conjugués qu'en tauro-conjugués, qui ne prédominent que chez les carnivores.

M. Cuny (a,b) d'une part, Josephson et Jungner d'autre part, ont passé en revue les principales méthodes de dosage utilisées jusqu'alors :

1) Méthodes colorimétriques, basées sur la réaction de Pettenkoffer ou une réaction coloréo voisine : réaction au furfural et $SO_4 H_2$ (Gregory et Pascoe - Josephson), réaction phosphovanillique de MM. Charonnat et Chabrol (Charonnat et Blonde). L'acide dèsoxycholique ne donnant pas de coloration avec ces réactifs, on ne dose ainsi que l'acide cholique total.

2) Méthodes de dosage de l'N , dû aux NH_2 du glycocolle et de la taurine, libérés par hydrolyse alcaline des acides conjugués :

- colorimétriques (évaluant l'N par la méthode de Folin),
- volumétriques, par formol-titration,

- gazométriques surtout, par la méthode de Van Slyke (Schmidt et Dart).

Mais on ne dose, par ces méthodes, que le bloc des acides combinés.

3) Une détermination du S permet de calculer le pourcentage d'acide tauro-conjugué (Cuny a,b).

4) Méthode polarimétrique, après hydrolyse et extraction des acides libres, susceptible d'erreurs dues aux substances étrangères.

D'autre part, les procédés comportant une hydrolyse et une extraction entraînent toujours des pertes variables.

5) Méthodes stalagmométriques, rapides mais approximatives, sur la bile diluée pour éviter l'action perturbatrice d'autres substances (Chabrol et Bénard - Morrison).

Les formules des acides biliaires mettent en évidence la présence de 1, 2 ou 3 OH alcooliques dans leurs molécules. Nous avons donc pensé que l'évaluation de ces OH permettrait de déduire, par un moyen simple etsuffisamment précis, la teneur, au moins globale, de ces substances dans la bile.

Les échantillons d'acides biliaires que nous avons utilisés pour nos recherches présentaient les constantes physiques suivantes :

		valeurs données par MM. GAUTHIER et NGUYEN HUU QUY
Acide cholique anhydre	PM = 412	408,5
	PF = 199°5	199 - 200°
	$[\alpha_D]_{20}$ = + 34°15	+ 35° ± 0,5
	(c = 1,15 - alcool à 70°)	(c = 1,06 - alcool à 70°)
Acide dèsoxycholique	PM = 393	392,5
	PF = 189°	190 - 190°5
	$[\alpha_D]_{20}$ = + 46°20	+ 48°75 ± 0,5
	(c = 1 - alcool à 95°)	(c = 1,21 - alcool à 95°)

1 - ACETYLATION Nous avons tout d'abord essayé de doser les OH par l'acétylation pyridinée, applicable quantitativement aux alcools secondaires cyclaniques. Selon Wieland et Kapitel, le mélange anhydride acétique - pyridine ne crée pas de dérivés insaturés, malgré la tendance de l'acide cholique à fournir de tels dérivés par deshydratation. La technique adoptée fut celle de MM. Delaby et Sabetay. Cependant, pour éviter toute perte, nous avons opéré l'acétylation en tubes scellés.

Une prise d'essai convenable, pesée avec soin, est introduite dans un tube à essai ordinaire, sans en déposer sur les parois. On y ajoute 5 cc, exactement mesurés, d'un mélange récent de : 1 volume d'anhydride acétique + 2 volumes de pyridine anhydre (chauffée à reflux et distillée sur baryte). Le tube est scellé et chauffé dans un B.M. à tubes, en même temps qu'un essai à blanc, contenant 5 cc du mélange acétylant mesurés avec la même pipette.

Au sortir du B.M., après refroidissement, les tubes sont ouverts d'un trait de lime et le contenu est entraîné, avec précaution, dans un bêcher à l'aide d'un jet de pissette. Pour redissoudre les acides acétylés, insolubles en milieu aqueux, il est nécessaire d'ajouter un certain volume d'alcool. Une quantité égale est additionnée au témoin. On titre alors l'excès d'acidité par OHNa N, en présence de phénolphtaléine.

Nous avons ainsi obtenu les résultats suivants, pour l'acide cholique, en 1 heure à 100° :

prise d'essai	OH/molécule	%
0 g,1083	2,88	96%
0 ,3202	3,07	102,3%
1 ,0065	3,00	100%

erreur : ± 4%

Avec l'acide dèsoxycholique, le chauffage de 1 heure à 100° n'est pas suffisant :

prise d'essai	OH/molécule	%
0,100	1,51	75,5
0,2658	1,385	69 25
0,5985	1,455	72,75

L'acide dèsoxycholique est d'ailleurs beaucoup moins soluble que l'acide cholique dans le mélange acétylant. D'autre part, il faut une plus grande quantité d'alcool pour la solubiliser avant le titrage.

Après 2 heures à 100°, on obtient :

prise d'essai	OH/molécule	%
0,0872	1,88	94
0,2264	1,88	94
0,5003	1,92	96

A la suite d'un assez grand nombre de dosages, conduits comme nous l'avons décrit, plusieurs inconvénients nous sont apparus.

L'acidité, représentée par le COOH des dérivés acétylés formés, oblige à en tenir compte lors du titrage, ou à éliminer totalement ces derniers. La deuxième solution est impossible, car une partie non négligeable de l'acide acétylé reste toujours dissoute, grâce à la pyridine.

Pour en rendre l'acidité titrable, il faut donc solubiliser entièrement ces produits acétylés, tâche rendue difficile par la quantité d'eau nécessaire au lavage des tubes : un volume important d'alcool doit être ajouté.

D'autre part, on ne peut reprendre directement le contenu des tubes par l'alcool : il se formerait immédiatement de l'acétate d'éthyle, rendant le titrage erroné.

Enfin, le virage de la phénol-phtaléine, en fin de titration, nous a semblé peu net et nous obligeait à comparer la coloration avec celle de l'essai à blanc. Ce détail était particulièrement embarrassant au cours des dosages sur des extraits biliaires, en raison du brunissement provoqué par le chauffage avec le mélange acétylant.

2 - FORMYLATION La technique que nous avons primitivement utilisée pour la formylation était en tous points semblable à celle décrite pour l'acétylation. Ce n'est qu'après de nombreux essais que nous avons été amenés à la modifier, comme nous le verrons plus loin.

Après pesée de la substance, introduite dans un tube à essai, on ajoute 2 cc d'acide formique concentré, mesurés à l'aide d'une pipette de précision, à écoulement libre. Le tube est rapidement scellé et porté au B.M., à une température et pendant un temps donnés, que nous déterminerons par la suite. Le tube refroidi est ouvert comme précédemment, vidé dans un Bécher et soigneusement rincé d'un jet de pissette. On titre l'acide formique en excès par OHNa N, en présence de phénol-phtaléine.

Les précautions indispensables sont sensiblement les mêmes que pour l'acétylation :

- employer, pour mesurer H COOH, une pipette jaugée, à un seul trait et à pointe fine, permettant l'écoulement libre du liquide : la durée d'écoulement est ainsi toujours fixe. Il importe d'essuyer la pointe de la pipette contre les parois du tube.

- sceller rapidement les tubes, la tension de vapeur de H COOH pur étant appréciable à la température ordinaire.

- plonger les tubes entièrement dans l'eau du B.M. en évitant leur contact avec le fond, qui risquerait de provoquer une surchauffe. Pour déterminer avec exactitude une température inférieure à 100°, les tubes à essais sont attachés au thermomètre, leur contenu au niveau du réservoir.

- utiliser, pour le titrage, une burette très précise (à bande bleue) et à pointe effilée, pour laisser l'écoulement libre. La quantité de OHNa N nécessaire pour neutraliser 2 cc de H COOH concentré étant voisine de 53 cc, nous avons dû recourir à deux burettes (10 cc, puis 50 cc) ; il serait avantageux d'employer une burette de précision de 10 cc, surmontée d'une ampoule jaugée, contenant 45 cc, l'écart entre l'essai et le témoin n'atteignant jamais 8 cc.

Les inconvénients au titrage sont a priori analogues à ceux rencontrés précédemment : reprécipitation du dérivé formylé par dilution. Mais il devient ici possible de reprendre le contenu des tubes par de l'alcool

dilué (70°), neutralisé, sans risquer d'estérification parasite, comme nous l'avons vérifié : une telle réaction ne pourrait se produire à une vitesse appréciable qu'en l'absence d'eau. On évite de cette façon les difficultés de la redissolution.

Le calcul du résultat doit donc tenir compte de l'acidité propre de l'acide biliaire étudié, qu'il faut ajouter à l'écart de chute de burette observé. Le nombre de molécules d'H COOH fixés par molécule d'acide biliaire est donné par la formule :

$$x = \frac{PM \times (n_{cc} + a_{cc})}{p}$$

n = écart de chute de burette

a = acidité (en OHNa N)

p = poids de substance.

A - PREMIERS ESSAIS SUR LES ACIDES BILIAIRES PURS

Dans un ensemble d'expériences préliminaires, les prises d'essai furent chauffées avec de l'acide formique à 99,5%, 2 heures à 100°, comme pour l'acétylation pyridinée. A leur sortie du B.M., le contenu de tous les tubes était devenu brun foncé. Les titrages nous donnèrent les résultats suivants :

2 h. à 100° B.M. bouillant	Prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
ac. cholique	0,1987	1,35	45%
	0,2023	1,34	44,7%
ac. dèsoxy-cholique	0,2060	1,075	53,7%
	0,1948	1,20	60%

Il nous apparut donc qu'au voisinage de 100°, la formylation est troublée par des phénomènes secondaires. La nécessité s'imposait de choisir une température optima d'estérification.

Etude de l'influence de la température — Une série de tubes fut établie pour chacun des acides biliaires étudiés et portée, pendant le même temps (2 heures, à différentes températures :

Acide cholique + H COOH 99,8% - 2 heures

prise d'essai	t°	OH formylé/molécule	Rendement
0,1980	0°	0,99	33%
0,2023	0°	0,963	32,1%
0,1981	0°	0,98	32,7%
0,2000	18°	1,72	57%
0,2006	18°	1,77	59%
0,1950	37°	2,36	78,7%
0,2045	50°	2,54	84,7%
0,2025	50°	2,55	85%
0,2078	60°	2,63	87,7%
0,2100	60°	2,61	87%

Avec l'acide dèsoxycholique, une première difficulté se présente : la solubilité incomplète de cet acide dans l'acide formique à 99,5%, pour des températures inférieures à 55-60°. Afin de remédier à cet inconvénient, les tubes, maintenus à 0° et à la température ambiante, furent continuellement secoués pendant 2 heures, sur un agitateur mécanique, les premiers étant placés à l'intérieur d'un flacon large, rempli d'eau et de glace pilée. Les tubes portés à 37° furent simplement agités de temps en temps.

Acide dèsoxycholique + H COOH 99,8% - 2 heures

prise d'essai	t°	OH formylé/molécule	Rendement
0,1982	0°	0,89	44,5%
0,2017	0°	0,78	39%
0,2035	20°	1,27	63,5%
0,2057	37°	1,495	75%
0,1647	60°	1,76	88%

Si l'on considère l'ensemble des trois tableaux ci-dessus, on voit que le rendement de la réaction passe par un maximum vers 60°. Sa diminution, au-delà de cette température, se manifeste par une coloration dans les tubes, d'autant plus intense que la température est plus élevée. Au-dessous de 60°, le liquide reste parfaitement incolore. A 60°, on perçoit déjà une légère teinte jaune-verdâtre, qui brunit rapidement jusqu'à 100°. Cependant, même à sa valeur maxima, le taux d'estérification est encore assez loin d'être théorique.

Un autre fait intéressant est la valeur du rendement de la réaction à 0° : 33% pour l'acide cholique correspondant à la formylation de 1 seul des OH. Nous verrons plus tard quel profit tirer de cette observation.

Etude de l'influence de la prise d'essai

Avant de poursuivre nos expériences, il convenait de s'assurer que le rendement est indépendant de la quantité de substance mise en jeu. Le poids voisin de 200 mgr., choisi lors des essais précédents, étant purement arbitraire.

2 h. à 60°	prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
ac. cholique	0,0585	2,54	84,6%
	0,1638	2,54	84,6%
	0,3117	2,47	82,3%
ac. dèsoxycholique	0,0660	1,77	88,5%
	0,1647	1,76	88%
	0,3174	1,72	86%

L'importance de la prise d'essai est donc, dans des limites assez larges, sans action sur le rendement, qui reste voisin de 88%.

Etude de l'influence du temps de réaction

Nous avions déjà remarqué, à 60°, une légère coloration brun-vert du mélange réactionnel, indiquant qu'un phénomène parasite est apparu, pendant les 2 heures de chauffage. S'il faut voir là la cause qui limite l'estérification à 88%, un chauffage moins prolongé serait peut être favorable. Or, après 30 minutes à 60°, la formylation est encore moins avancée et le brunissement est déjà perceptible.

Inversement, au bout de 6 heures à 60°, on ne dépasse toujours pas le maximum atteint au cours des expériences antérieures.

1/2 h. à 60°	prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
ac. cholique	0,0741	1,92	64%
	0,1591	1,90	63,3%
	0,2945	1,96	65,3%
6 h. à 60°			
ac. cholique	0,1956	2,50	83,3%
	0,2085	2,56	85,3%

L'ensemble de ces résultats nous conduisit à envisager trois hypothèses différentes. La formylation pouvait être :

- soit limitée par la réaction inverse d'hydrolyse (comme le serait toute estérification entre des quantités équimoléculaires d'acide et d'alcool), et cela malgré le large excès d'acide formique.

- soit incomplète à 60°, température considérée comme limite pour éviter une réaction secondaire.

- soit limitée dès 60° par cette même réaction secondaire, débutant avant que la formylation ne devienne totale.

Nous avons donc essayé successivement, selon l'hypothèse étudiée, l'emploi de catalyseurs, le chauffage à 100° dans différentes conditions et l'emploi de diluants ajoutés à l'acide formique concentré.

Utilisation de catalyseurs — Nous avons vu que les catalyseurs d'estérification étaient presque toujours des acides forts. Les acides minéraux concentrés sont à rejeter ici, car ils risqueraient de provoquer à chaud une décomposition partielle de l'acide formique, qui fausserait le titrage de l'excès d'acide. En solution normale, ajoutée à l'acide formique à raison de 0 cc 2 pour 2 cc d'H COOH, ClH ne nous a pas apporté d'amélioration.

acide cholique + H COOH 99,8% : 2 cc
+ Cl H N : 0 cc 2

2 heures à 60°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,2012	2,57	86%

L'addition de 0 g 20 de silice anhydre (séchée à 600°) aux 2 cc d'acide formique, ne fut pas plus satisfaisante, malgré ses propriétés de catalyseur de deshydratation.

acide cholique + H COOH 99,8% : 2 cc
+ Si O_2 anhydre : 0 g.20

2 heures à 60°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,1933	2,31	77%
0,1948	2,09	70%

Etude de la réaction à 100° — Afin d'essayer d'échapper aux phénomènes perturbateurs, mis en évidence par le brunissement du mélange après 2 heures au B.M., nous avons déterminé les taux de formylation pour des temps de chauffage variables.

Acide cholique + H COOH 99,8%
à 100° (B.M. bouillant)

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement	Coloration
0,2025	3 min.	1,80	60%	brun clair
0,2030	5 -	2,00	66,6%	↓
0,2075	10 -	2,18	72,6%	↓
0,2062	20 -	1,99	66,3%	↓
0,2023	40 -	1,84	61,6%	↓
0,1987	2 heures	1,35	45%	brun foncé

La formylation démarre donc très rapidement ; malheureusement, elle est vite contrebalancée par une réaction opposée plus lente, ce qui peut se traduire par une courbe en cloche caractéristique de deux phénomènes antagonistes (fig.11). C'est ce processus inhibiteur qu'il nous faut maintenant essayer d'éliminer ou de ralentir.

Utilisation de substances diluantes

Parmi les corps susceptibles d'être utilisés comme diluants, c'est-à-dire entièrement miscibles à l'acide formique concentré et possédant une inertie chimique complète vis-à-vis de cet acide comme des acides biliaires, le chloroforme nous a paru remplir le mieux les conditions indispensables.

A 60°, le chloroforme, ajouté à volume égal à l'acide concentré, empêche l'établissement de la réaction secondaire : le contenu des tubes à essai est parfaitement limpide et incolore. Cependant, la formylation reste limitée aux environs de la même valeur :

Acide cholique + H COOH 99,8% : 2 cc
+ $CH\ Cl_3$: 2 cc

2 heures à 60°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,0517	2,48	82,7%
0,1500	2,34	78%
0,3250	2,26	75,3%
Acide désoxycholique : mêmes conditions		
0,0683	1,45	72,5%
0,1723	1,45	72,5%
0,3652	1,28	64%

Par conséquent, la troisième des hypothèses énoncées tout à l'heure est à rejeter : ce n'est pas la réaction secondaire qui doit être considérée comme obstacle à 60°.

A 100°, l'apparition de la coloration est retardée par la présence du chloroforme, qui ralentit également un peu la formylation. Une plus grande quantité de chloroforme permet d'atteindre un chiffre plus élevé, mais en aucun cas théorique. La traduction des résultats par une courbe montre bien l'action du chloroforme sur la réaction, à 100° (fig. 11).

Acide cholique + H COOH 99,8% : 2 cc
+ $CH\ Cl_3$: 2 cc] à 100° (B.M. bouillant)

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement	Coloration
0,2066	10 min.	1,59	53%	Jaune vert
0,2007	15 -	1,93	64,3%	-
0,2054	20 -	2,23	74,3%	-
0,2007	20 -	2,22	74%	-
0,2082	1 heure	2,29	76,3%	Brun clair
0,2009	2 -	2,16	72%	-

Acide cholique + H COOH 99,8% : 2 cc
+ $CH\ Cl_3$: 4 cc à 100° (B.M. bouillant)

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement	Coloration
0,2000	2 heures	2,59	86,3%	0
0,2000	6 -	2,47	82,3%	0

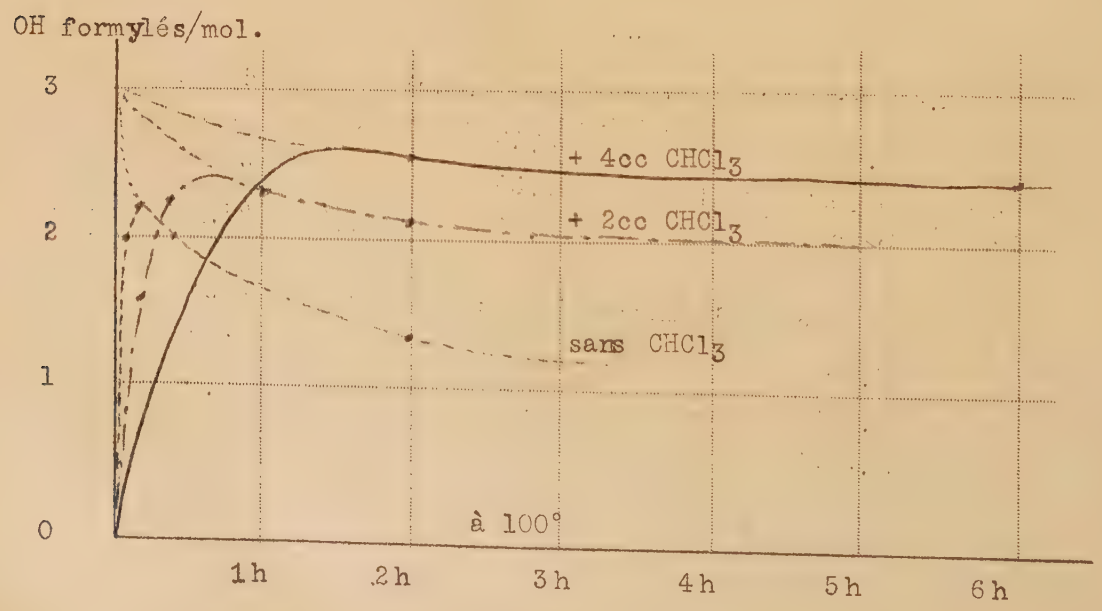


Fig. 11

Parmi les autres solvants neutres usuels, l'acétone réagit avec H COOH concentré : même à la température ordinaire, il se développe lentement une coloration brune, beaucoup plus intense et rapide à chaud.

L'éther éthylique et l'éther de pétrole ont un point d'ébullition trop bas pour supporter un chauffage à 100°.

Le benzène n'est pas miscible à 60° à H COOH concentré ; à 100°, où le mélange à parties égales est homogène, le taux de formylation, au bout de 2 heures, ne dépasse pas 50%.

Le cyclohexane est incomplètement miscible, même à 100°, avec son volume d'acide formique. Aussi n'apporte-t-il guère d'amélioration. Comme dans le cas du benzène, le liquide est nettement coloré.

La pyridine anhydre et le dioxane pur sont miscibles en toutes proportions. L'une et l'autre semblent ralentir fortement la formylation, puisque le rendement reste faible, sans qu'on puisse attribuer ce fait aux phénomènes secondaires, les tubes étant complètement incolores. C'est d'ailleurs ce que confirme le chiffre très bas obtenu à 60° avec le dioxane. Ces deux réactifs ont donc une influence ralentissante marquée sur les deux réactions opposées.

Acide cholique - H COOH 99,8% : 2 cc
diluant : 2 cc

diluant	t°	temps	coloration	OH formylé/ molécule	rendement
Benzène	100°	2 h.	brun clair	1,51	50%
Cyclohexane	100°	2 h.	-	1,40	46,6%
Dioxane	100°	1 h.	0	2,07	69%
-	60°	2 h.	00	0,87	29%
Pyridine	100°	1 h.	0	1,68	56%

Ainsi, la dilution de l'acide formique par une substance inerte n'améliore en aucune façon, quelle que soit la température, le rendement maximum obtenu à 60° avec l'acide seul. Il est d'ailleurs remarquable que, dans tous les cas, la limite vers laquelle tend visiblement, parfois même sans l'atteindre, le pourcentage d'OH estérifiés, est toujours la même, avec ou sans diluant, en fonction du temps comme en fonction de la température.

Nous avons toujours considéré jusqu'ici que le dosage acidimétrique de l'acide formique en excès donnait une indication rigoureuse du taux d'estérification. Ceci implique l'absence d'hydrolyse au cours du titrage. Mais si cette hydrolyse n'était pas à craindre dans le cas de l'acétylation pyridinée, il n'en est pas, a priori, de même pour la formylation : on sait que les esters formiques sont hydrolysés beaucoup plus rapidement que les esters acétiques. Il n'est pas impossible qu'une telle réaction se produise sous l'effet d'une assez grande quantité de soude N, malgré la précaution toujours observée de bien agiter la liqueur acide pour éviter

tout excès local de solution alcaline. Un certain nombre de circonstances sont favorables à une hydrolyse : la durée non négligeable d'écoulement des 50 cc de soude N, le volume d'eau important, le dégagement de chaleur provoqué, d'une part par la dilution de l'alcool dans le Bécher, d'autre part par la neutralisation de l'acide formique.

Il deviendrait facile d'expliquer de cette façon, à la fois la fixité du rendement maximum et les écarts remarqués parfois entre deux essais analogues, dûs sans doute à une variation accidentelle de l'un des facteurs de l'hydrolyse.

Nous avons alors mis au point une technique modifiée permettant d'écarter définitivement cette difficulté.

B - MODIFICATION DU MODE OPERATOIRE

Alors que dans la technique utilisée jusqu'à maintenant nous nous efforcions de dissoudre tout l'acide formylé pour pouvoir en doser l'acidité, au risque de l'hydrolyser en partie, nous chercherons désormais à l'éliminer intégralement.

La formylation elle-même est pratiquée comme dans les expériences antérieures. Le tube refroidi et ouvert, son contenu est repris par un volume assez grand d'eau glacée qui sert à rincer le tube. La température de l'eau doit être aussi basse que possible pour éviter la dissolution et l'hydrolyse de l'acide formylé. Il est recommandable, dans un but analogue, d'employer au moins 100 à 125 cc d'eau, de façon à abaisser suffisamment la concentration en acide formique et précipiter ainsi la totalité du dérivé formylé.

Les eaux de rinçage, réunies dans un Bécher, sont filtrées sur un filtre en papier à débit rapide. ou mieux sur un filtre en verre fritté G 3 assez large, dans une grande fiole de Kitasato : le lavage du précipité est beaucoup plus facile et les risques de redissolution en sont réduits d'autant. L'emploi d'eau glacée pour le lavage éloigne toute crainte de perdre de l'acide formique par volatilisation dans la trompe à eau : il est d'ailleurs préférable de laisser filtrer librement au début et de n'aspirer que très doucement à la fin.

On opère alors sur le filtrat le titrage de l'excès d'H COOH, comme plus haut. Après neutralisation, il est bon de s'assurer que le précipité ne retient plus d'acide formique libre, en faisant un dernier lavage, qui ne doit pas modifier sensiblement le virage.

Dès les premiers essais, cette nouvelle méthode nous donna des résultats très satisfaisants et nous permit d'atteindre enfin l'estérification théorique cherchée, confirmant l'hypothèse de l'hydrolyse pendant la neutralisation, dans la technique primitive.

Détermination exacte de la température

Profitant des observations tirées de nos premières expériences, nous avons porté les mélanges d'acide biliaire et d'H COOH à 50° et à 60°. A 50°, nous avions, en effet, obtenu des chiffres très voisins de ceux des essais à 60°, mais le liquide restait incolore.

Acide cholique + 2 cc H COOH 99,8% - 2 heures à 50°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,1030	2,90	96,6%
0,2120	2,89	96,3%
0,5060	3,12 (1)	104%

(1) Ce chiffre par excès correspond à une légère perte d'acide formique resté fixé sur le précipité plus abondant dans cet essai, par suite d'un lavage incomplet.

Acide dèsoxycholique + 2 cc H COOH 99,8% - 2 heures à 50°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,0962	1,71	85,5%
0,2113	1,73	86,5%

Mais, après 2 heures à 50°, l'acide dèsoxycholique - ou son dérivé formylé ? - reste incomplètement soluble dans l'acide formique, même à la dose de 100 mgr. On peut s'expliquer ainsi l'erreur par défaut.

C'est finalement à la température de 60° que nous avons fixé notre choix : à condition de ne pas la dépasser (se maintenir entre 58° et 60°), le mélange réactionnel se colore à peine et les chiffres sont théoriques.

2 h. à 60°

	prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
ac. cholique	0,4915	3,02	100,6%
ac. dèsoxycholique	0,1989	1,96	98%
	0,2005	1,97	98,5%

Pour l'acide dèsoxycholique, le rendement est encore très légèrement déficitaire, bien que la solubilité soit totale. Mais il est bon de rappeler que les constantes de l'acide employé (cf. p. 49) sont légèrement inférieures à celles données pour le produit pur. Nous pouvons donc affirmer que l'erreur du dosage est ici : $\leqslant$ 1%.

Détermination du temps de réaction

Afin de choisir d'une façon certaine la durée optima de formylation, nous avons procédé à une série d'expériences permettant d'établir des courbes de vitesses de réaction (fig. 12).

Acide cholique + 2 cc H COOH 99,8% - à 60°

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement
0,2036	15 min.	1,94	64,6%
0,2030	30 min.	2,41	80,3%
0,2020	30 min.	2,44	81,3%
0,2103	1 heure	2,91	97%
0,2017	2 -	3,00	100%

Acide dèsoxycholique + 2 cc H COOH 99,8% - à 60°

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement
0,2082	15 min.	1,64	82%
0,1976	1 heure	1,95	97,5%
0,1989	2 -	1,96	98%

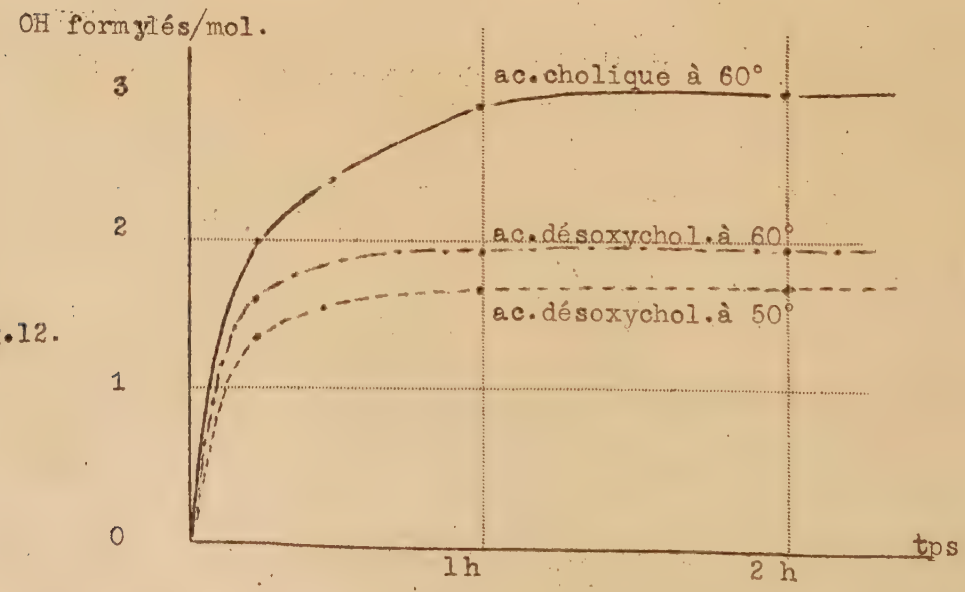


Fig.12.

Voici par comparaison les chiffres obtenus avec l'acide dèsoxycholique, à 50° :

Acide dèsoxycholique / 2 cc H COOH 99,8% - à 50°

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement
0,0957	15 min.	1,35	67,5%
0,0993	30 min.	1,58	79%
0,0986	1 heure	1,67	83,5%
0,0962	2 -	1,71	85,5%

Nous adoptons donc définitivement la formylation à 60°, pendant 2 heures.

En marge des résultats excellents, auxquels elle nous permet pour la première fois de parvenir, cette technique présente sur la précédente, et aussi sur l'acétylation pyridinée, un certain nombre d'avantages :

- En premier lieu, tout danger d'hydrolyse pendant le titrage est écarté, ce qui assure la reproductibilité exacte des expériences. Cette sécurité se trouve renforcée si l'on prend bien soin d'entraîner et laver le précipité à l'eau glacée. Pour le vérifier, nous avons préparé, selon le procédé de Cortese et Baumann (a), de l'acide triformylcholique pur :

PM = 490	: 492,5	
F = 205°	: 204 à 206°	
α_D = + 81°	: + 83°	

(c = 2 dans acétone)

- valeurs données par MM. Gauthier - Nguyen Huu Quy -

dont nous avons mesuré la solubilité à 0°, dans les conditions expérimentales.

Dans l'eau pure, à 0°, la solubilité est de 1 mg dans 100 cc d'eau. D'autre part, aucune hydrolyse ne s'est manifestée au bout de 3 heures à la glacière.

Dans une solution à 1,5% d'H COOH (correspondant à la concentration approximative des eaux de lavage du tube à réaction), la solubilité s'élève à 7 mg pour 100 cc. Pour une prise d'essai de 200 mg d'acide cholique, l'erreur due à cette dissolution s'élèverait donc à 1%. On voit, par conséquent, l'intérêt d'utiliser suffisamment d'eau et aussi une prise d'essai assez élevée.

- Un autre avantage réside précisément dans le fait que la valeur de cette prise d'essai n'est limitée, en pratique, que par sa solubilité dans les 2 cc d'acide formique (puisque les difficultés de redissolution d'un précipité abondant n'existent plus). La précision du dosage s'en trouve doublement accrue, comme nous venons de le voir.

- Le virage final est beaucoup plus net que lors des procédés antérieurs : la solution à titrer ne contenant que de l'acide formique, il n'est troublé, ni par l'acidité des acides biliaires, ni par l'alcalinité faible de la pyridine.

- Les calculs se trouvent simplifiés puisqu'il n'y a pas à tenir compte des acides biliaires. La formule (page 52) devient :

$$x_{\text{OH formylé/molécule}} = \frac{PM \times n_{cc}}{p}$$

- Enfin, l'économie d'alcool n'est pas à négliger, surtout pour des dosages en série.

Etude de la réaction à 100° Nous avons déjà remarqué que vers 100° se manifestait très rapidement une réaction en sens inverse, avant même que l'estérification ait atteint son maximum. L'ensemble des courbes de la figure 11 semble indiquer que la réaction secondaire démarre à partir de l'acide triformylé. Nous avons voulu vérifier l'allure de ces courbes en appliquant le nouveau mode opératoire à la formylation à 100° (B.M. bouillant).

Il importe de noter, au préalable, un fait qui nous avait primitivement échappé : l'affaiblissement progressif du titre de l'acide formique concentré par chauffage à 100°. Un même volume d'H COOH pur, porté à cette température pendant des temps croissants, est neutralisé par des quantités de soude N régulièrement décroissantes.

	temps	OHNa N	différence
2 cc H COOH à temp. ordinaire		52,92	
2 cc H COOH à 100°	15 min.	52,87	- 0,05
- - -	30 -	52,82	- 0,10
- - -	1 heure	52,77	- 0,15
- - -	2 -	52,70	- 0,22

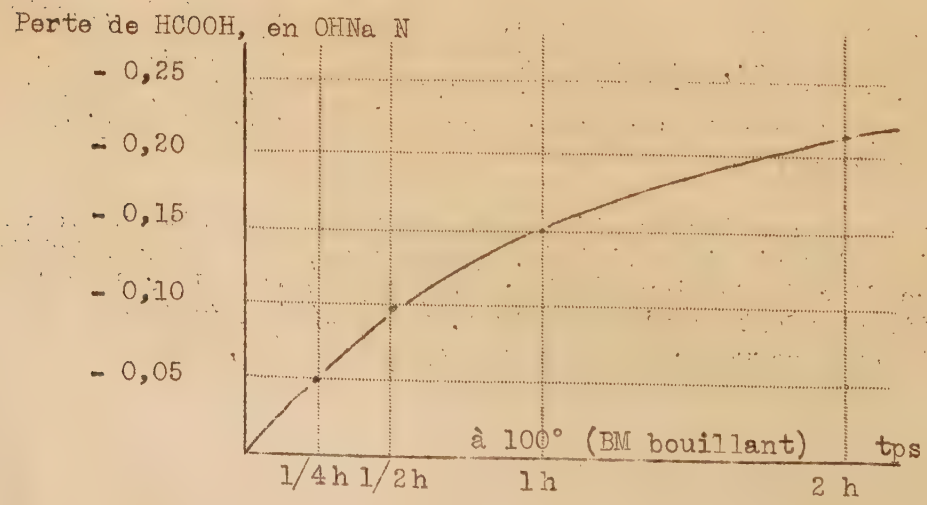


Fig. 13

L'abaissement du titre, après 2 heures à 100°, est de 4,1 °/oo. S'il était dû à une décomposition de H COOH en CO et OH_2, hypothèse la plus vraisemblable, la quantité de CO ainsi formée serait voisine de 5 cc. Or, il ne se manifeste aucune surpression dans le tube à essai, à son ouverture.

Quoiqu'il en soit, nous avons dû tenir compte de ce phénomène dans l'étude de la formylation des acides biliaires à 100° (fig. 14).

Acide cholique + 2 cc H COOH 99,8% - à 100° (B.M. bouillant)

prise d'essai	temps	coloration	OH formylé/molécule	Rendement
0,1976	5 min.	brun clair	2,54	84,6%
0,2016	10 -	↓	2,87	95,6%
0,2075	20 -		2,59	86,3%
0,1989	1 heure		2,25	75%
0,2003	2 -	brun foncé	1,73	57,6%
		Acide dèsoxycholique - mêmes conditions		
0,1995	5 min.	brun clair	1,88	94%
0,2039	10 -	↓	1,94	97%
0,1990	20 -		1,91	95,5%
0,1987	1 heure		1,65	82,5%
0,2007	2 -	brun-vert foncé	1,30	65%

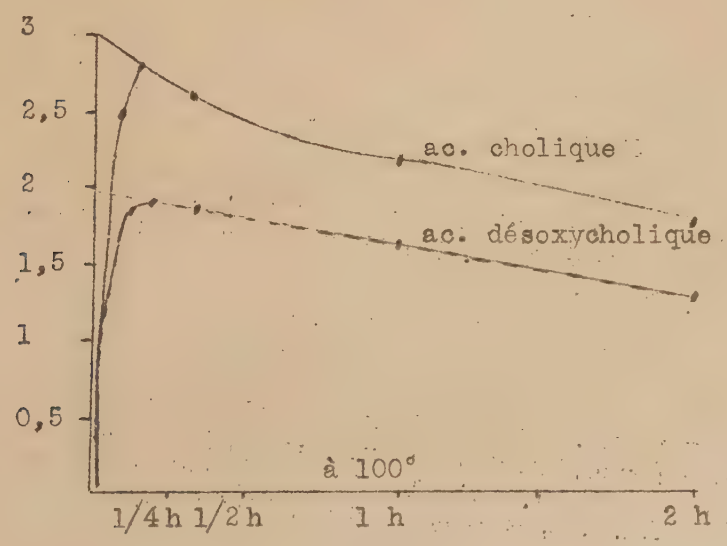


Fig.14

La réaction secondaire se fait donc bien à partir de l'acide triformylcholique ou de l'acide diformyldèsoxycholique. Elle peut représenter : soit une déformylation avec deshydratation de la molécule et formation d'une double liaison par groupement H COO arraché, soit une décomposition avec départ de CO (⟶ acide cholique) ou de CO_2 (⟶ acide cholanique).

Si l'on avait affaire uniquement à l'un des deux derniers processus, le volume gazeux dégagé engendrerait une surpression dans le tube. Après 2 heures de chauffage de 200 mg. d'acide cholique, par exemple, on aurait plus de 30% de l'acide triformylé décomposé, d'après la courbe, c'est-à-dire environ 100 mg.; il se formerait ainsi 12 à 13 cc de gaz (CO ou CO_2). Or, les surpressions à l'ouverture des tubes n'ont été que très rarement observées.

Si, au contraire, il y a libération d'H COOH libre, on doit pouvoir le mettre en évidence par une augmentation de l'acidité titrable en chauffant de l'acide triformylcholique pur à 100° avec 2 cc d'H COOH concentré. Nous avons fait l'expérience qui s'est montrée parfaitement concluante.

Acide triformylcholique + 2 cc H COOH 99,8% - 2 h. à 100°

prise d'essai	OHNa N	Différence	OH déformylé/molécule
0,1956	53 cc 07	0 cc 45	$\frac{0,45 \times 492,5}{195,6} = 1,14$
0,1993	53 cc 03	0 cc 41	$\frac{0,41 \times 492,5}{199,3} = 1,02$
0	52,62		

Or, le taux de formylation trouvé pour l'acide cholique dans ces conditions était d'environ 1,75. L'addition des deux chiffres devrait donner un total de 3. On a :

$$1,75 + 1,14 = 2,89$$

$$1,75 + 1,02 = 2,77$$

Il est à noter que, dans le deuxième tube, nous avons remarqué une légère pression gazeuse. On a donc eu, accessoirement, un début de décomposition en CO (ou CO_2). Mais le phénomène principal reste, en général, la déformylation avec création de doubles liaisons.

Etude de la formylation à 0° Au cours de nos premiers essais, nous avions noté (p. 53) que la formylation à 0° semblait se limiter à 1 OH. Si la réaction s'arrêtait effectivement à l'estérification complète d'un seul oxhydryle, pour l'acide cholique comme pour l'acide dèsoxycholique, nous pourrions en déduire un moyen assez simple de doser ces deux acides séparément dans leurs mélanges, par un ensemble de deux équations algébriques :

à 0° :

$$\frac{x}{408,5} + \frac{y}{392,5} = n_{co}$$

à 60° :

$$\frac{3\,x}{408,5} + \frac{2\,y}{392,5} = n'_{co}$$

x : poids d'acide cholique

y : poids d'acide dèsoxycholique

Pratiquement, la formylation se poursuit au-delà, mais à une vitesse très faible et, dans le cas de l'acide cholique tout au moins, il est facile de déterminer le temps de réaction assez exactement pour n'estérifier qu'un OH (1 heure à 0°).

Malheureusement, si l'acide cholique est facilement soluble dans l'acide formique à 0°, il n'en est pas de même pour l'acide dèsoxycholique. C'est pourquoi la réaction est plus lente : il faut 1 h.1/2 (au lieu de 1 heure pour l'acide cholique), pour formyler 1 OH, en agitant constamment le mélange en réaction à 0°.

acide cholique + 2 cc H COOH 99,8% - à 0°

prise d'essai	temps	OH formylé/molécule	Rendement
0,1965	1 heure	1,02	34%
0,2045	2 -	1,34	44,6%
0,1977	6 -	1,69	56,3%
acide dèsoxycholique + 2 cc H COOH 99,8% - à 0° (avec agitation)			
0,1022	1 heure	0,75	37,5%
0,0978	2 h.1/2	1,12	56%

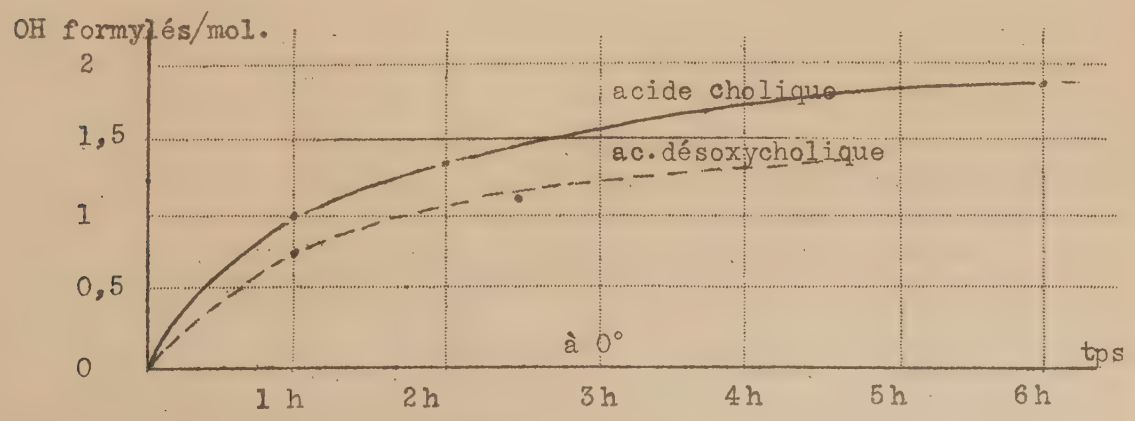


Fig.15

La formylation à 0° ne peut donc servir à une analyse quantitative des mélanges d'acides biliaires. C'est d'ailleurs ce que confirment les dosages effectués sur des mélanges connus d'acides purs.

Formylation des mélanges d'acides biliaires

Les proportions respectives d'acides cholique et dèsoxycholique étant très variables, dans la bile des animaux, nous avons appliqué notre technique de dosage à des pourcentages différents :

$$\text{mélange A} : \frac{\text{acide dèsoxycholique}}{\text{acide cholique}} = \frac{1}{9}$$

$$\text{mélange B} : \frac{\text{acide dèsoxycholique}}{\text{acide cholique}} = 1$$

A 60°, pendant 2 heures, la formylation nous a donné les résultats suivants :

2 h. à 60°	prise d'essai	OH formylé/molécule	Théorie	Rendement
mélange A	0,1973	2,895	2,90	99,8%
	0,3855	2,92		100,6%
mélange B	0,2062	2,50	2,50	100%
	0,3996	2,52		100,8%

(Ces chiffres ont été obtenus en utilisant comme PM les valeurs moyennes : 407 pour le mélange A, 400,5 pour le mélange B).

L'erreur est donc, dans tous les cas, inférieure à 1%. Par contre, à 0°, les résultats sont déficitaires :

1 h. à 50°	prise d'essai	OH formylé/molécule	Théorie	Rendement
mélange A	0,1964	0,975	1	97,5%
- B	0,2018	0,85	1	85%

Il faudrait poursuivre la réaction pendant une durée plus longue, mais qui varierait avec la composition du mélange, ce qui rend cette réalisation impossible.

Il est à noter que les chiffres ci-dessus, à 0°, correspondent très bien à ceux qui avaient été trouvés pour les acides purs (cf p. 66) :

$$\text{mélange A} : 0{,}975 = \underbrace{(1 \times 0{,}9)}_{\text{ac.cholique}} + \underbrace{(0{,}75 \times 0{,}1)}_{\text{ac.dèsoxycholique}}$$

$$\text{mélange B} : 0{,}85 = \underbrace{(1 \times 0{,}5)}_{\text{ac.cholique}} + \underbrace{(0{,}70 \times 0{,}5)}_{\text{ac.dèsoxycholique}}$$

Formylation des acides biliaires conjugués

Nous avons vu que la plus grande partie des acides biliaires se trouvaient, à l'état naturel, combinés avec la taurine ou avec le glycocolle. Il importait donc de vérifier la validité du dosage appliqué aux acides conjugués.

1) Nous avons préparé, dans ce but, d'après la technique de Cortese et Baumann (a,b) une petite quantité d'acides glycocholique et glycodèsoxycholique purs :

ac. glycocholique

F : 130 - 131°

α_D : + 30°8 (c = 4,1 - alcool à 90°)

ac. Glycodèsoxycholique

F : 111°

α_D : + 47° 6 (c = 2,08 - alcool à 90°)

(en bon accord avec les chiffres donnés par MM. Gauthier et Nguyen Huu Quy).

Acide glycocholique + 2 cc H COOH 99,8% - 2 h. à 60°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,1900	2,92	97,3%
0,1898	2,94	98%
Acide glycodèsoxycholique + 2 cc H COOH 99,8% - 2 h. à 60°		
0,1812	1,97	98,5%
0,2000	2,00	100%

La solubilité de l'acide triformyl-glycocholique, dans les conditions expérimentales habituelles, est sensiblement la même que celle de l'acide triformylcholique (9 mg. pour 100 cc d'acide formique dilué à 1,5%).

La formylation à 0° de l'acide glycocholique présente les mêmes obstacles à une application quantitative que ceux que nous avons rencontrés avec les acides simples.

2) Au contraire, l'acide taurocholique et son dérivé triformylé sont assez solubles dans l'eau pour que la dilution du mélange réactionnel n'entraîne pas de précipitation pour les doses habituellement utilisées. On ne peut donc échapper ici à une légère hydrolyse.

Acide taurocholique + 2 cc H COOH 99,5% - 2 h. à 60°

prise d'essai	OH formylé/molécule	Rendement
0,2044	2,42	80,7%

L'acide taurocholique ne se trouvant qu'en faible quantité dans la bile (de la plupart des animaux), l'erreur qu'il occasionne est minime.

C - APPLICATION AUX EXTRAITS DE BILE

Dans le cas particulier de la bile, plusieurs remarques s'imposent : c'est, tout d'abord, la nécessité d'effectuer le dosage sur un produit sec, pour éviter de diluer l'acide formique. Les extraits de bile officinaux seront suffisamment desséchés, par un séjour à l'étuve à 100°, pour perdre à la fois l'eau et l'alcool qu'ils contiennent.

La prise d'essai de bile sèche est difficile à préciser, sa teneur en acides biliaires étant variable. C'est pourquoi il est à peu près indispensable de faire 2 ou 3 dosages simultanés de préférence avec des prises d'essai différentes (0 g,300 - 0 g.500 - et 0 g.800, par exemple). Après reprise du mélange formylé par l'eau glacée, le filtrat n'est que très peu coloré en jaune verdâtre et le virage de la phénol-phtaléine reste très net.

En outre, il faut faire intervenir ici l'acidité de la bile étudiée, qui peut provenir non seulement des acides biliaires, mais aussi de substances solubles dans l'eau. Une prise d'essai, voisine de celle prélevée pour la formylation, est traitée par l'eau chaude. Après refroidissement complet, on filtre et titre sur le filtrat par OH Na N ou N/10. Le chiffre ainsi trouvé, généralement très faible, est rapporté à la prise d'essai du dosage, puis ajouté à la différence de chute de burette par rapport au témoin.

Etant donnée l'impossibilité, établie plus haut, de faire la distinction entre acides cholique et désoxycholique, on exprime les résultats en acide cholique. La formule du calcul devient :

$$\%\ \text{acides biliaires (en ac. cholique)} = \frac{(n_{cc} + a_{cc}) \times 408,5}{3 \times p}$$

n_{cc} = écart de chute de burette,
a_{cc} = acidité calculée pour l'échantillon
p = prise d'essai

L'acide cholique peut être dosé sélectivement par colorimétrie de la réaction phospho-vanillique (MM. Charonnat et Blonde), on retranche la valeur ainsi obtenue du total ci-dessus. La teneur en acide dèsoxycholique est donnée par le calcul :

$$\%\ \text{acide dèsoxycholique} = \frac{(\text{ac. biliaires tot.} - \text{ac. cholique vrai}) \times 3}{2}$$

Il existe, dans la bile, peu de substances alcooliques capables de fausser par excès le dosage des acides biliaires. Au premier rang figure le cholestérol, en quantité d'ailleurs assez faible (environ 1%) ; mais il s'y trouve en grande partie déjà estérifié, donc non formylable. En outre, la solubilité du cholestérol libre dans l'acide formique concentré est très faible :

0,02% à 20°
0,08% à 60° (en poids)

ce qui annule complètement cette cause d'erreur.

La méthode proposée présente donc le gros avantage de pouvoir s'appliquer directement à la bile sèche, sans élimination du cholestérol, des pigments ou de la mucine.

Voici quelques résultats obtenus sur divers échantillons de bile desséchée :

Bile de boeuf

+ 2 cc H COOH 99,8%
2 heures à 60°

OH_2 3,48%
cendres 1,14%
acidité (en mil.aqueux)
0 g 5038 → 1cc 2 OH Na N

prise d'essai	% acide cholique	
0,2027	62,5%	erreur relative maxima : 1,5%
0,4041	63,5%	
0,6053	62,8%	

Bile de porc (acidité en mil. aqueux :
0 g 2102 → 0cc 05 OH Na N)

+ 2 cc H COOH 99,8 % - 2 heures à 60°

prise d'essai	% acide cholique	
0,4019	51,3%	erreur relative maxima : 2%
0,6026	50,7%	
0,7943	51,8%	

Les chiffres ci-dessus correspondent de façon satisfaisante avec les teneurs habituellement observées lors de l'isolement des acides biliaires.

D - PREPARATION D'ACIDES TRIFORMYLCHOLIQUE ET DIFORMYLDESOXYCHOLIQUE PURS

Au cours de nos expériences, nous avons eu l'occasion, à plusieurs reprises, de préparer des acides biliaires formylés purs (en particulier pour l'obtention ultérieure d'acides conjugués). Nous avons tout d'abord suivi le mode opératoire indiqué par Cortese et Baumann (a).

50 gr. d'acide cholique (F : 202-203°) sont dissous dans 100 cc d'acide formique, de densité = 1,20. On chauffe à 50 - 55° pendant 5 heures, puis évapore à sec sous pression réduite à la même température. A une solution bouillante du résidu dans 500 cc d'alcool à 95°, on ajoute 600 cc d'eau, sans qu'il y ait reprécipitation persistante. On laisse refroidir en agitant jusqu'à apparition de cristaux. Après 24 heures à la température ordinaire, on filtre, lave avec un mélange glacé de 50 cc d'eau et 60 cc d'alcool à 95° et sèche à 100°. Le rendement est de 60-75%.

L'obtention d'un produit pur nécessite une recristallisation dans l'alcool dilué.

Le rendement de cette préparation nous a paru relativement faible. La raison en est l'emploi d'acide formique de densité = 1,20 (85%). La formylation n'est pas absolument totale dans ces conditions et la petite quantité d'acide cholique non estérifié exige une cristallisation dans l'alcool aqueux qui abaisse encore le rendement.

Nous avons remplacé l'acide formique à 85% par une même quantité d'acide titrant 98% ; après 2 heures de chauffage à 55-60° (sans dépasser 60°), le mélange est refroidi, puis dilué par une grande quantité (50 volumes) d'eau glacée. On filtre rapidement, lave à l'eau glacée et sèche à l'air (le rendement brut est alors de 98-99%). Après une seule cristallisation dans l'alcool faible, on obtient un produit pur (PM = 490,5 - F : 205°, pour l'acide triformylcholique).

Avec l'acide dèsoxycholique, le rendement fut un peu moins élevée, le produit initial n'étant pas absolument pur.

En dehors de l'amélioration quantitative, le mode opératoire ainsi modifié offre l'avantage de supprimer l'évaporation à sec sous pression réduite et à basse température, qui présentent quelques difficultés.

Chapitre II

CAS GENERAL DES SUBSTANCES HYDROXYLEES

Nous avons jusqu'à présent étudié la formylation dans le domaine restreint des acides biliaires. Sans prétendre faire de cette opération une méthode générale d'analyse, nous avons étudié la réaction parmi les différentes catégories de substances hydroxylées pour mettre en évidence les cas où elle serait susceptible de rendre des services en se prêtant à une application quantitative.

Nous parcourrons donc rapidement l'ensemble des alcools monohydroxylés (primaires, secondaires et tertiaires), des polyalcools et des alcools à fonctions mixtes, parmi lesquels les acides biliaires trouveront naturellement leur place.

Le mode opératoire reste celui qui a été indiqué pour les acides biliaires (p. 51) : seuls le temps et la température de réaction varient quelque peu. Quant au titrage final, ses modalités nous seront imposées par les caractères chimiques de la substance envisagée.

A - ALCOOLS PRIMAIRES

La prise d'essai d'alcool est additionnée de 2 cc d'acide formique concentré ($\geqslant$ 99,5%) dans un tube ordinaire qu'on scelle et porte 2 heures au B.M. bouillant. Après quoi le contenu en est repris par l'eau glacée et titré acidimétriquement par la soude N, en présence de phénolphtaléine.

Nous avons vérifié dans plusieurs cas qu'une prolongation du chauffage au B.M. ne permet pas de dépasser les chiffres obtenus après 2 heures de réaction.

Tous les échantillons d'alcool utilisés présentaient les constantes physiques de produits purs ou titraient au moins 99%. Seul, l'alcool cétylique était imparfaitement purifié, l'acétylation pyridinée donnant un titre de 94,8%. Les chiffres ci-dessous relatifs à cet alcool ont été corrigés à partir de cette donnée.

1 - ALCOOLS ALIPHATIQUES

Formylation 2 h. à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente (1)
Alcool méthylique CH_3 OH	0,0830	55%
	0,1982	-
	0,3185	56,5%
	0,0689	55,8%
	0,0815	58%
Alcool éthylique CH_3 CH_2 OH	0,0780	60%
	0,2855	60%
	0,2063	62%
	0,2068	62,7%
	0,1970	62%
	0,2015	62%
	0,0569	60,7%
Alcool n.propylique CH_3 CH_2CH_2 OH	0,0583	56,6%
	0,1300	57,2%
	0,3005	56,8%
Alcool n.butylique CH_3 CH_2 CH_2 CH_2 OH	0,0875	59%
	0,1410	60,5%
	0,2012	63,6%
	0,2403	64,7%
	0,3590	71%
	0,4503	74%
Méthyl.2 - propanol.1 (alcool isobutylique primaire) $(CH_3)_2CH - CH_2 OH$	0,1327	64%
	0,1800	63%
	0,2365	69,8%
Méthyl.3 - Butanol.1 (alcool iso-amylique primaire) $(CH_3)_2CH - CH_2 - CH_2 OH$	0,0583	58%
	0,1451	69,7%
	0,2375	78,5%
	0,0595	56,3%

(1) Dans tous les exemples de substances monohydroxylées, dont une molécule ne fixe qu'une molécule d'H COOH, nous exprimerons les résultats en % de formylation (apparente, en raison du rôle joué par l'hydrolyse, comme nous le verrons plus loin).

	prise d'essai	% formyl. apparente
Octanol.1 (alcool octylique primaire) $CH_3 - (CH_2)_6 - CH_2 OH$	0,0614	78%
	0,0630	82,5%
	0,1141	87,5%
	0,1757	85%
	0,3444	88%
		corrigés
Hexadécanol. 1 (alcool cétylique) $CH_3 - (CH_2)_{14} \cdot CH_2 OH$	0,2123	84% → 88,5%
	0,2133	85,5% → 90%
	0,2165	81% → 85,5%
	0,0567	77% → 81%
	0,1178	82% → 86,5%
Octodécanol. 1 (alcool stéarylique) $CH_3-(CH_2)_{16} - CH_2 OH$	0,2297	94%
	0,2255	97%
	0,0618	92,5%

Les chiffres relatifs aux deux derniers alcools reflètent une certaine imprécision : elle provient à la fois du fait que ces alcools sont incomplètement solubles dans l'acide formique (d'autant moins solubles que le PM est plus grand) et aussi du caractère solide de leurs esters à la température du titrage : ils se rassemblent alors en masse grumeleuse très difficilement mouillée et retenant de l'acide formique.

Les résultats correspondant aux premiers termes de la série semblent assez voisins des limites d'estérification de ces alcools par l'acide formique. Malheureusement, on ne trouve que peu de déterminations précises de ces limites, leur mesure étant beaucoup plus délicate que dans le cas des esters acétiques, par exemple. Williams, Gabriel et Andrews indiquent:

	conc. moléculaire initiale en alcool	conc. moléculaire finale en ester
H COOH anh. + CH_3 OH	18,81	5,12
H COOH anh. + $C_2 H_5$ OH	12,50	4,72

d'où l'on peut tirer les valeurs des limites d'estérification :

$$\frac{5,12 \times 60}{18,8 \times 32} = \underline{51\%} \quad \text{pour } CH_3 OH$$

$$\frac{4,72 \times 74}{12,5 \times 46} = \underline{60\%} \quad \text{pour } C_2 H_5 OH$$

L'estérification s'arrête à ce taux, en présence des quantités équimoléculaires d'acide et d'alcool. Mais, dans nos expériences, le large excès d'H COOH anhydre mis en jeu a pour but de reculer cet équilibre jusqu'au voisinage de 100%. Kailan et ses collaborateurs ont mis en évidence par des mesures cryoscopiques une formylation à peu près complète, dans des conditions analogues.

Le déficit observé dans les chiffres ci-dessus est donc la conséquence d'une hydrolyse de l'ester au cours de la neutralisation de l'acide en excédent ; le virage ne se produit que lorsque l'équilibre est atteint, en sens inverse, par hydrolyse. En réalité, le virage est d'ailleurs fuyant, car l'hydrolyse se poursuit, plus lentement, sous l'action de la masse d'eau, rendue légèrement alcaline après virage.

Deux sortes d'expériences nous ont permis de vérifier cette assertion.

La première consistait à neutraliser par OH Na N 2 cc d'acide formique en présence d'une quantité connue d'ester, pour se placer dans les conditions de concentration et de temps de titrage habituelles.

1) Expérience avec du formiate de n. butyle pur :

2 cc H COOH + 0 g 269 de formiate de butyle	⟶	53,52 cc OH Na N
2 cc H COOH conc.		52,47 -
Différence		1,05 -

Si l'on avait, par ailleurs, formylé complètement 0 g 195 d'alcool n. butylique (⟶ 0 g 269 d'ester), on aurait eu théoriquement une différence au titrage avec le témoin égale à 2 g 64. En en retranchant 1 cc05 consommés par l'hydrolyse de l'ester, on aurait :

$$2^{cc}\,64 - 1^{cc}\,05 = 1^{cc}\,59$$

écart qu'on aurait réellement observé.

Le taux de formylation apparente serait alors :

$$\frac{74 \times 1,59}{195} = \underline{60\%} \qquad (\text{trouvé : } 63\%)$$

2) De même : avec du formiate d'iso-amyle pur, on calcule par ce procédé, pour 0 g 210 d'alcool, 70% de formylation apparente, concordant avec les résultats précédents (74%).

D'autre part, si l'on prend soin de séparer autant qu'il est possible l'ester formique, on obtient un chiffre un peu plus élevé. La démonstration n'est possible qu'avec un ester très peu soluble dans l'eau : le formiate d'iso-amyle par exemple. Si, avant de reprendre le mélange réactionnel par l'eau, on y ajoute 2 cc de $C_6 H_6$ pur, en agitant pour y dissoudre l'ester formique, celui-ci reste dans la couche benzénique lors de la dilution et du titrage : l'hydrolyse est nettement ralentie. On a ainsi :

0 g 2384 d'alcool iso-amylique ⟶ 90,5% de formylation apparente (au lieu de 78,5%)

Le caractère déficitaire des taux de formylation apparents est donc bien la conséquence d'une hydrolyse.

Alcools insaturés — Ces alcools représentent un cas particulier, que nous envisagerons plus loin, dans l'étude des huiles essentielles (pages 102 et suivantes).

2 - ALCOOLS CYCLIQUES — Les alcools primaires cycliques se comportent vis-à-vis de H COOH comme les alcools aliphatiques. Après 2 heures au B.M., on a :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formylation apparente
Alcool benzylique $C_6 H_5 - CH_2 OH$	0,1475	58,5%
	0,2015	72%
	0,2587	75,1%
	0,3653	82,2%
Alcool phényléthylique $C_6 H_5 - CH_2 - CH_2 OH$	0,1145	55,5%
	0,3484	82,3%

Influence du poids moléculaire — Si l'on représente graphiquement (fig. 16) l'ensemble des résultats ci-dessus concernant les alcools primaires, on remarque que, pour les premiers termes de la série, toutes les valeurs calculées, en fonction de la prise d'essai, se situent approximativement sur des droites (les écarts s'expliquant par de légères différences dans les conditions d'hydrolyse : température, etc...).

Puis, à mesure que le PM augmente, ces droites s'incurvent progressivement : en effet, plus le PM de l'ester est élevé, plus sa solubilité dans l'eau est faible et sa vitesse d'hydrolyse diminue d'autant plus que la prise d'essai est plus forte.

Pour déterminer l'origine de ces courbes, il faut se placer dans des conditions où tout l'ester formique reste dissous pendant le titrage ; il suffit d'effectuer ce dernier en milieu alcoolique, le contenu des tubes à réaction étant repris, d'abord par quelques cc d'eau, puis par un volume d'alcool à 90° neutralisé, suffisant pour obtenir à la fin du titrage environ 50° alcooliques. On obtient ainsi :

	prise d'essai	% formylation apparente
alcool éthylique	0,0607	59,2%
alcool propylique	0,1290 - 0,0575	55% - 54,3%
alcool butylique	0,1395 - 0,1455	61% - 61%
alcool iso-butyl.	0,1631	62,5%
alcool isoamylique	0,1365 - 0,1646	58% - 57,7%
alcool octylique	0,1449	62,7%
alcool cétylique	0,1520	71,6% (ester dissous incomplètement)

Les courbes représentatives comportent donc une partie rectiligne initiale, d'autant plus courte que le PM est plus élevé. Une inflexion se produit au moment où une partie de l'ester est insoluble en milieu aqueux.

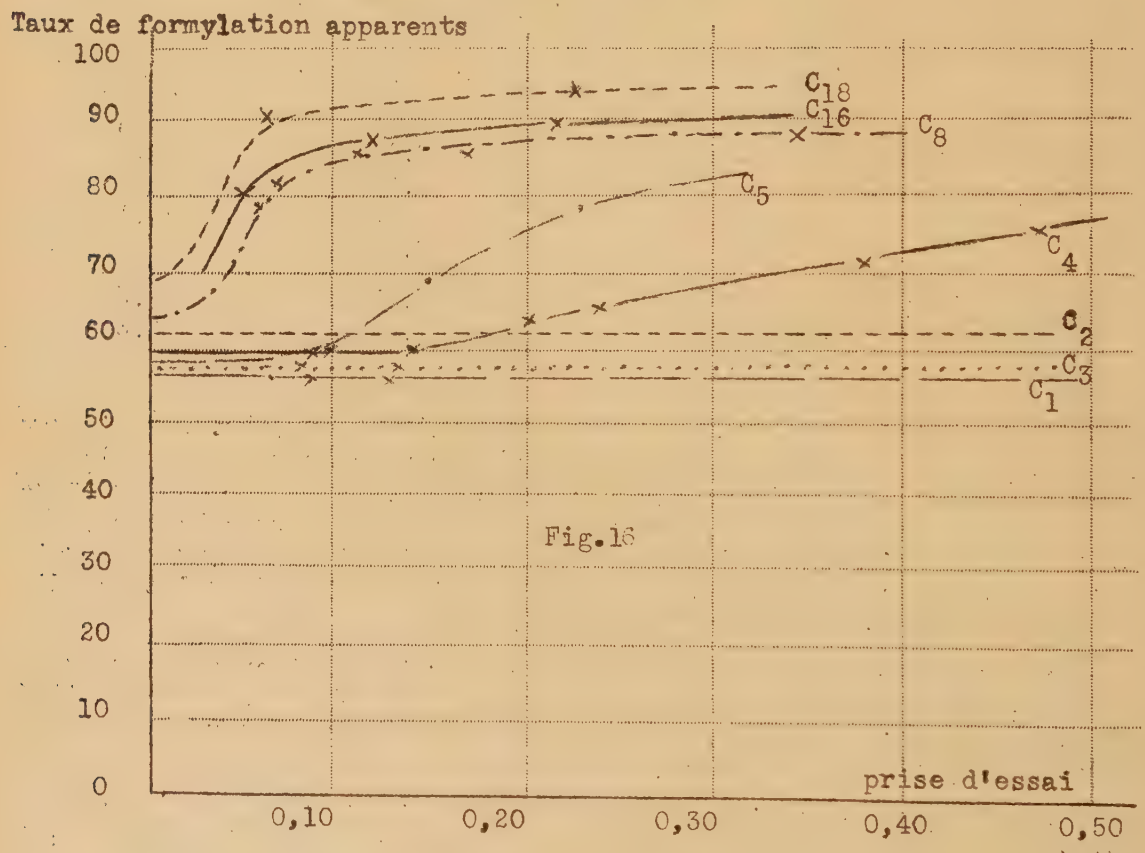
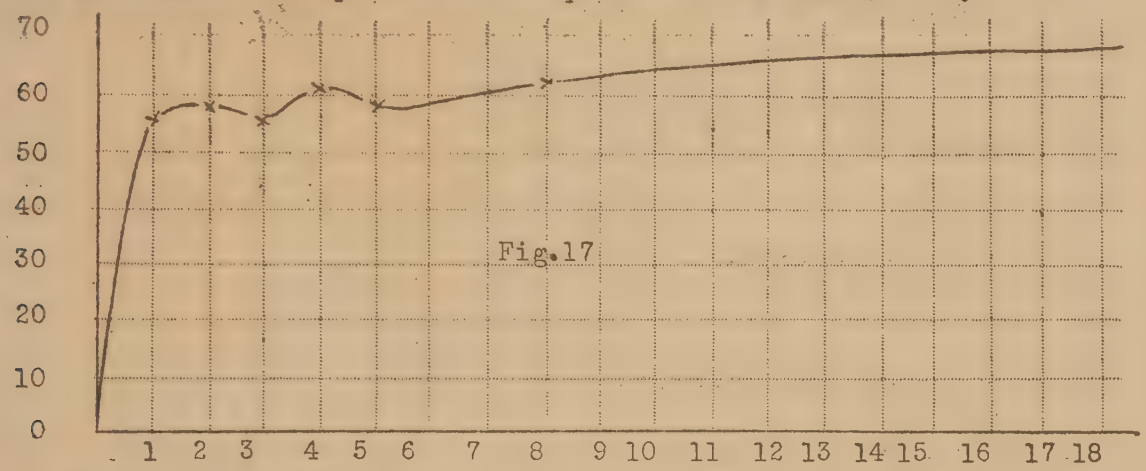


Fig.16

D'autre part, si l'on reporte (fig. 17) les valeurs des origines des courbes, en fonction du nombre d'atomes de C des alcools étudiés, on remarque une diminution de la vitesse d'hydrolyse (donc une augmentation de la limite d'estérification) quand le PM de l'alcool croît. Une évolution analogue a été signalée pour les esters acétiques (Menschutkin (a,b) - Smith et Olsson (a,b).

Mais la variation que nous avons observée n'est pas régulière. Une première anomalie se présente pour l'alcool propylique : elle correspond à une chute dans la progression des équilibres d'estérification en fonction du PM (Schultz). L'alcool iso-amylique montre une deuxième inflexion qui ne semble pas être imputable à la ramification de la chaîne, l'alcool isobutylique donnant sensiblement les mêmes résultats que l'alcool n. butylique. La courbe des vitesses d'estérification en fonction du PM des alcools, construite par Michael et Wolgast pour l'acide trichloracétique, présente elle aussi de nombreuses irrégularités. La structure de l'alcool joue d'ailleurs un rôle essentiellement variable suivant la nature de l'acide (Petrenko Kritschenko).

Malheureusement, l'étude approfondie de ces phénomènes d'équilibre nous entraînerait trop loin du but que nous nous sommes fixé.



Pour ne pas perdre de vue la recherche d'une application quantitative de nos expériences, nous avons essayé d'éliminer l'action contrariante de l'hydrolyse en isolant l'ester formé du milieu où doit s'effectuer le titrage. Les alcools de PM élevé, dont les formiates sont insolubles dans l'eau, s'y prêtent particulièrement bien.

1) Les esters des alcools supérieurs à l'alcool cétylique (C_{16}) étant solides à froid, il est possible de les séparer par filtration et de titrer sur le filtrat. Mais le lavage difficile, même à l'eau glacée, suffit à hydrolyser une proportion non négligeable de l'ester.

2) En ajoutant au mélange acide-alcool un solvant miscible (chloroforme ou benzène, miscible à 70°), on ne ralentit que très peu l'estérification ; lors de la dilution, le solvant se sépare en une couche distincte qui entraîne l'ester formique. On obtient ainsi une amélioration appréciable, avec 2 cc de chloroforme :

alcool stéarylique : 0^g, 2362 ⟶ 98,3% (au lieu de 94%)

Mais l'agitation nécessaire pour titrer la totalité de l'acide en excès - dont une partie est retenue dans la phase chloroformique - empêche d'échapper complètement à l'hydrolyse. Avec le benzène, cet inconvénient n'existe pratiquement plus, le benzène étant beaucoup moins soluble dans l'eau et dissolvant beaucoup moins d'H COOH que le chloroforme. On parvient alors à des chiffres satisfaisants :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5% + 2 cc. C_6H_6

	prise d'essai	% formylation apparente
alcool octylique	0,2120	99,2%
alcool stéarylique	0,2217	100%

B - ALCOOLS SECONDAIRES

1 - ALCOOLS ALIPHATIQUES

Les alcools secondaires aliphatiques présentent des phénomènes analogues aux précédents.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formylation apparente
Alcool isopropylique $CH_3 - CHOH - CH_3$	0,1531 0,1980 0,3070	72,5% 69,2% 71,5%
Alcool octylique secondaire (caprylique) $CH_3 - (CH_2)_5 - CHOH - CH_3$	0,1040 0,3590	85% 86%

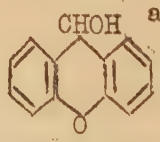
On voit que, pour l'alcool isopropylique, les résultats diffèrent nettement de ceux trouvés avec l'alcool propylique primaire. Il faut en rechercher la cause dans une différence de vitesse d'hydrolyse, plus faible pour l'alcool secondaire - et non dans une moins grande solubilité de l'ester dans l'eau - comme le montre le titrage en milieu alcoolique :

alcool isopropylique : 0 g 1600 ⟶ 71,3%

2 - ALCOOLS AROMATIQUES - CAS DU XANTHYDROL

L'introduction de groupements aromatiques au voisinage de la fonction alcool secondaire apporte des modifications importantes au comportement général des alcools.

Le xanthydrol



se dissout dans l'acide formique concentré, avec une coloration rouge-rubis intense, qui s'atténue par chauffage.

Après 2 heures au BM, le mélange refroidi laisse cristalliser d'abondantes aiguilles blanches, insolubles dans l'eau ; le titrage ne manifeste qu'un très faible écart de chute de burette avec le témoin ,

correspondant à la formylation d'environ 10% seulement du xanthydrol introduit :

Formylation 2 h. à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formylation apparente
0 g 1650	13,2%

Une légère pression ayant été notée, à l'ouverture des tubes scellés, nous avons, à la suite d'expériences ultérieures, recueilli le contenu gazeux sous la cuve à eau, dans un tube gradué, afin d'en connaître la composition. Nous avons pu mettre ainsi en évidence la présence d'un peu de CO_2 :

Expérience n° 1 : poids de xanthydrol 0 g,1880
+ 2 cc H COOH 99,5%
2 heures au B.M. bouillant

volume du gaz recueilli ..... 15 cc
volume de gaz après absorption par OHK ..... 13 cc
volume d'air renfermé dans le tube scellé ..... 13 cc 2
- d'où volume de CO_2 ..... 2 cc

Expérience n° 2 : poids de xanthydrol ..... 0 g, 990
+ 2 cc H COOH 99,5%
2 heures au B.M. bouillant

volume de gaz recueilli ..... 16 cc 1
volume de gaz après absorption par OHK ..... 13 cc 3
volume d'air renfermé dans le tube scellé ..... 13 cc 3
- d'où volume de CO_2 ..... 2 cc 8

Le CO_2 dégagé ne peut provenir que d'une décomposition partielle de l'acide formique. Comme il est peu vraisemblable qu'il s'agisse d'un rôle catalytique joué par le xanthydrol - étant donnés la singularité du phénomène et le faible taux de la décomposition - , on peut admettre que l'acide formique se combine avec le xanthydrol pour donner un produit intermédiaire, détruit partiellement par la suite, avec libération de CO_2. On peut ainsi calculer un taux de décomposition, cans chaque cas :

expérience n° 1 :

volume de CO_2 recueilli ..... : 2 cc
volume théoriquement dégagé par 0 g 1880 de xanthydrol .. :21 cc 3

soit : 9,4%

expérience n° 2 :

volume de CO_2 recueilli : 2cc 8
volume théoriquement dégagé par 0 g 0990 de xanthydrol : 11cc 2

soit : 25%

ce qui concorde assez bien avec le dosage acidimétrique de l'acide formique utilisé, qui indiquait, dans un précédent essai, pour 0 g,1650 de xanthydrol, 13,2% ayant réagi.

Pour suivre le dégagement gazeux, en fonction du temps et de la température, nous avons effectué la formylation dans un tube ouvert, en recueillant les gaz sur une cuve à eau, dans une cloche graduée, au fur et à mesure de leur formation. En notant la température du B.M. et le temps en minutes, on peut établir un diagramme comparatif avec un essai à blanc, dont le chauffage est réglé à la même allure (fig. 18).

Expérience n° 3 :

poids du xanthydrol : 0 g 1700 + 2 cc H COOH 99,5%

temps	cc gaz	t° du BM
0	0	20°
2 min.	0 cc 5	32°
4 -	2 , 5	54°
6 -	4 , 7	69°5
8 -	7	84°
10 -	9 , 8	94°
11 -	12 , 2	100°
15 -	14 , 5	
22 -	16 , 1	
45 -	16 , 8	
60 -	17 , 5	

témoin : 2 cc H COOH 99.5%

temps	cc gaz	t° du B.M.
0	0	20°
2 min.	0cc 5	31°
4 -	2 cc	52°
6 -	4 , 2	69°
8 -	6 , 5	84°
10 -	9	95°
12 -	10	100°
15 -	10 , 8	
30 -	10 , 8	
60 -	10 , 8	

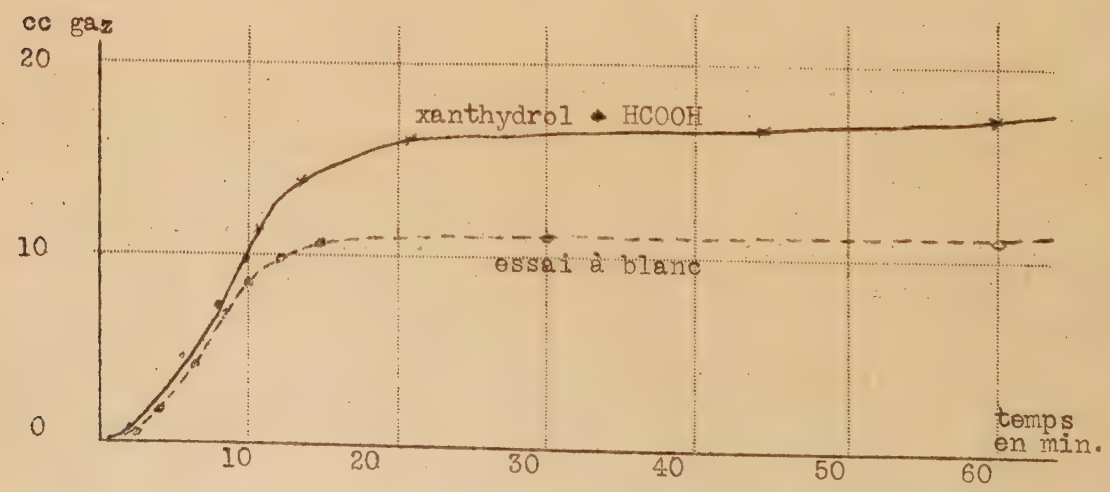


Fig.18

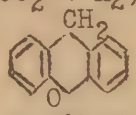
Le volume de CO_2 dégagé est donc :

$$17^{cc}\ 2 \text{ (chiffre corrigé)} - 10^{cc}\ 8 = 6^{cc}\ 4$$

Volume théoriquement dégagé par 0 g 170 de xanthydrol $= 19^{cc}\ 45$

soit 32,9% après 1 heure au B.M. bouillant.

Le fait d'opérer à pression atmosphérique semble donc favoriser la libération de CO_2 .

La décomposition de H COOH en CO_2 implique une action réductrice ($H\ COOH \longrightarrow CO_2 + H_2$). Dans l'exemple du xanthydrol, il peut se former du xanthène  . En effet, si l'on formyle par ébullition à reflux, 2 gr. de xanthydrol avec 15 cc d'acide formique concentré, jusqu'à décoloration à peu près complète (3 heures), on obtient, après filtration de la masse cristalline apparue à froid, 1 gr,72 d'un produit cristallin blanc qui semble bien être du xanthène (f : 98°). Le produit est entièrement soluble dans l'alcool méthylique à froid, se colore en jaune vif au contact de $SO_4\ H_2$ concentré et ne précipite pas l'urée. Il ne présente , en outre, aucun indice de saponification. Tout ceci exclut la présence de xanthydrol, d'un ester ou d'oxyde de xanthyle (f : 200°).

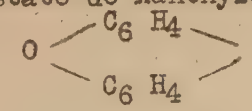
Le rendement en xanthène est même assez bon (93,5%).

Les cristaux recueillis après les expériences n° 1, 2 et 3 devraient représenter des mélnages de xanthène et de xanthydrol. Leurs PF respectifs sont, en effet :

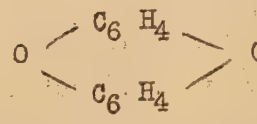
expérience	n° 1	- F : 92-93°	(xanthydrol : F = 123°)
-	n° 2	- F : 88°	(xanthène - F : 99°)
-	n° 3	- F : 89°	

Cependant aucun de ces produits ne donne lieu à la précipitation de dixanthylurée.

Il est peu probable que le produit intermédiaire de l'action de l'acide formique soit l'ester de xanthyle, dont, ni le titrage acidimétrique, ni la recherche d'un indice de saponification sur le résidu solide ne révèlent de traces.

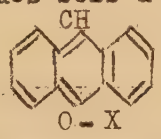
Il importe, par ailleurs, de souligner les particularités qui séparent les diaryl-carbinols - et entre autres le xanthydrol - de l'ensemble des alcools secondaires. De nombreuses réactions propres à cette catégorie d'alcools ont été étudiées par divers auteurs : Fosse (c) signale, par exemple. l'action de l'anhydride acétique qui, au lieu de conduire à l'acétate de xanthyle attendu, forme un acide xanthyl-acétique bien défini : 

D'autre part, le xanthydrol manifeste un caractère basique, donnant des sels avec les acides minéraux forts. Ceux-ci ont fait l'objet d'abondants travaux : on leur a attribué des représentations différentes pour en faire, soit des sels de "carbonium" :

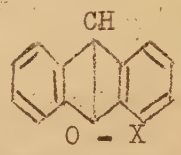


(Gomberg et Cone a,b)

soit des sels d'"oxonium" :

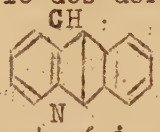


(Werner-Hewitt) ou



(Fosse a)

cette dernière représentation maintenant l'individualité des deux noyaux aromatiques. La structure de sel d'"oxonium" - déjà rencontrée à propos du dioxane - rappelle celle des dérivés acridiniques :



Un tel phénomène de tautomérie pourrait rendre compte de la coloration du xanthydrol en solution dans certains acides (SO_4H_2 - ClO_4H).

L'acide formique, qui provoque l'apparition d'une intense coloration rouge peut former un composé analogue, totalement hydrolysé dans l'eau et partiellement décomposé à chaud avec dégagement de CO_2 (le xanthydrol ne donne pas d'ester acétique par la méthode d'acétylation pyridinée classique).

3 - ALCOOLS CYCLANIQUES Les alcools cyclaniques nous rapprochent des alcools aliphatiques et nous font entrevoir la possibilité d'applications analytiques. Dans les conditions habituelles, le cyclohexanol, le menthol et le borneol nous ont donné les résultats suivants :

Formylation 1 h. à 100° - H COOH 99,5%

		prise d'essai	% formyl. apparente
Cyclohexanol	CH OH	0,1558	72%
		0,1951	76%
		0,3155	76,3%
Menthol	CH OH	0,1427	98,5%
		0,3763	96%
Borneol	CH OH	0,1995	93%

En outre, au B.M. bouillant, le mélange réactionnel brunit plus ou moins fortement : très peu avec le cyclohexanol, brunissement prononcé pour le menthol, brun rouge foncé avec le bornéol. On sait le pouvoir deshydratant de l'acide formique concentré et l'aptitude des cyclanols à perdre une molécule d'eau avec création d'une double liaison. Il est vraisemblable que ce phénomène soit à l'origine de la coloration observée. On peut éliminer ce risque de plusieurs façons :

- soit en réduisant le temps de chauffage : en dix minutes, par exemple, on parvient à une estérification complète, alors que la deshydratation, beaucoup plus lente, n'est pas encore perceptible quantitativement ;

- soit en opérant à basse température : le mélange reste absolument incolore, mais la formylation est ralentie.

Formylation 3 h. à 20° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	taux de formylation apparente
Cyclohexanol	0,1422	71,7%
	0,3038	79%
Menthol	0,1405	100%
	0,3925	98,3%
Formylation 2 h. à 0° - H COOH 99,5%		
Menthol	0,0703	88%
	0,2005	80%
	0,3111	76,8%

En maintenant la température de réaction à 55-60°, le mélange se teinte légèrement en rose avec le menthol et le bornéol, mais les résultats sont satisfaisants.

Formylation 2 h. à 55-60° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	taux de formylation apparente
Menthol	0,0527	100,5%
	0,3031	98%
	0,0731	100,5%
	0,2096	100,5%
	0,3015	99,5%
Bornéol	0,2025	101%

- enfin, l'addition de chloroforme à l'acide formique, jouant le rôle de diluant, ralentit considérablement la deshydratation et permet la formylation à 100°.

On voit donc :

1°) Que le cyclohexanol ne donne pas lieu à une réaction secondaire importante, le résultat étant à peu près le même à froid qu'à 100°. Seule l'hydrolyse au titrage est responsable du déficit qu'il présente. En effet, si ce titrage est effectué en présence de chloroforme, on a :

0 g 1992 ⟶ 94% (au lieu de 75%).

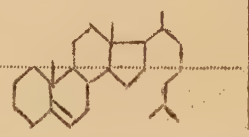
2°) Pour le menthol, le renforcement de la coloration à chaud correspond à une action secondaire plus intense, bien que n'apportant que 2% environ de déficit ? L'hydrolyse est très lente et la formylation est théorique, pour une prise d'essai pas trop élevée.

3°) Avec le borméol, enfin, le brunissement traduit un phénomène plus poussé.

Comme pour les alcools primaires, la solubilité des cyclanols dans l'acide formique diminue rapidement quand le PM s'élève. C'est ainsi que le cholestérol (PM = 386) est très peu soluble dans l'acide formique concentré, même à 100°.

Nous avons donc adopté, dans ce cas, la formylation en présence de chloroforme, qui joue ici le double rôle de solvant et de diluant : la coloration brun-verdâtre qui se manifeste à 100° avec l'acide formique, comme pour les autres cyclanols, est sensiblement atténuée.

Formylation 1 heure à 100° - 2 cc H COOH 99,5% + 2 cc $CHCl_3$

	prise d'essai	% formylation
Cholestérol  HOHC	0,1188	100,6%
	0,3371	100,7%

Nous étudierons plus loin les applications possibles de la formylation des cyclanols.

Signalons que l'acétylation pyridinée du cholestérol donne des résultats également satisfaisants (Rabaté).

C - ALCOOLS TERTIAIRES

1 - ALCOOLS ALIPHATIQUES

Dans la série aliphatique, les alcools tertiaires ont un comportement bien différent de ceux des alcools primaires ou secondaires. Menschutkin (a) signalait déjà la deshydratation des alcools tertiaires par l'acide acétique à 100°. L'acide formique agit de la même façon et, à la température du B.M. bouillant, ce phénomène l'emporte nettement sur l'estérification.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formylation apparente
Alcool butylique tertiaire $(CH_3)_3C.OH$	0,1199	3%
	0,2336	4,75%
	0,4365	8,10%
Alcool amylique tertiaire $(CH_3)_2C-OH$	0,1332	32,8%
	0,3188	19,3%

L'action est beaucoup plus importante sur l'alcool butylique sur sur l'alcool amylique ; il faut voir là un effet de l'empêchement stérique, bien différent dans les deux alcools, en raison de la présence d'un C_2H_5 à la place d'un CH_3 (Vavon). Dans tous les cas, le mélange acide-alcool se sépare en 2 couches, par suite de la deshydratation de la molécule d'alcool, qui donne naissance à un carbure insaturé non miscible.

$$(CH_3)_3C-OH \xrightarrow{-OH_2} (CH_3)_2C=CH_2$$

A basse température, la décomposition ne se produit pas. Après 3 heures à 25°, le liquide reste limpide. En prolongeant la réaction 24 heures, à la même température, on n'améliore d'ailleurs pas le rendement, qui est alors limité par la vitesse d'estérification.

Formylation à 25° (± 2°) - H COOH 99,5%

	prise d'essai	temps	% formylation apparente
Alcool butylique tertiaire	0,1110	3 heures	73,3%
	0,2310	-	66,6%
Alcool butylique tertiaire	0,1160	24 -	75,2%
	0,2946	-	64,8%
Alcool amylique tertiaire	0,1300	24 -	65,6%
	0,2908	-	59%

A 55-60°, aucune phase hétérogène n'apparaît ; la deshydratation est donc sensiblement nulle. Le rendement n'est d'ailleurs guère plus élevé.

Formylation 2 heures à 55-60° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente
Alcool butylique tertiaire	0,1197 0,2330	72,3% 68,9%
Alcool amylique tertiaire	0,1154 0,2074	70% 67,4%

Dans tous les cas, les résultats ne sont pas influencés de façon importante par une hydrolyse au titrage, les esters d'alcools tertiaires n'étant hydrolysés que lentement à froid : les virages sont stables. Lorsqu'on évite la deshydratation, c'est la vitesse d'estérification qui limite le rendement.

2 - ALCOOLS AROMATIQUES - CAS DU TRIPHENYLCARBINOL (ou tritanol)

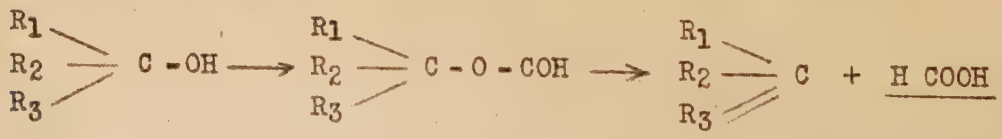
Les alcools tertiaires aromatiques sont particulièrement intéressants puisqu'ils ne sont pas deshydratables. Avec l'acide formique concentré, le triphénylcarbinol se colore à froid en jaune-orangé ; au B.M., la dissolution est complète, puis il apparaît un trouble se rassemblant en une couche superficielle hétérogène, en même temps que la coloration passe au vert-sale. Après 2 heures, on constate une forte pression dans le tube à essai, capable de le faire éclater. Or, on calcule ainsi un taux d'estérification théorique.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formylation appar.
Triphénylcarbinol $(C_6H_5)_3C.OH$	0,1428 0,2853	102% 97%

D'autre part, quand on refroidit le tube, il se produit une cristallisation : le produit solide, recueilli après le titrage grâce à son insolubilité dans l'eau, peut être identifié au triphénylméthane $(C_6H_5)_3CH$ (peu soluble dans l'alcool, F : 91°).

Il faut donc conclure que le triphénylcarbinol s'estérifie complètement et que l'ester se décompose - en totalité ou en partie - en donnant, pour une molécule d'ester, 1 molécule de CO_2 correspondant à la destruction d'1 H COOH et à la formation de triphénylméthane. Il est vraisemblable que le processus est analogue dans le cas général des alcools tertiaires et que la décomposition s'effectue à partir de l'ester formique intermédiaire. La molécule d'H COOH se trouve alors reconstituée par deshydratation de l'alcool.



Si $R_1 = R_2 = R_3 = C_6H_5$, on a :

Au B.M. à 55-60°, le triphénylcarbinol donne la même réaction qu'au B.M. bouillant : dissolution (incomplète) de l'alcool, puis trouble et cristallisation en aiguilles, la coloration jaune-orangé du liquide persistant, cette fois. Le tube est soumis à une assez forte pression et le titrage donne :

Formylation 2 heures à 55-60° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. appar?
Triphénylcarbinol	0,0860	114%
	0,1379	-

Dans le premier exemple, l'excès est dû à une perte d'H COOH à l'ouverture du tube. Le deuxième tube a été ouvert sous une cuve à eau, en recueillant les gaz dégagés : ils contiennent une proportion de CO_2 correspondant sensiblement à la décomposition de 50% de l'ester. On trouve, en effet, 5 cc 9 de CO_2 pour 0 g 1379 (théorie : $\frac{22,4 \times 137,9}{260} = 11^{cc}8\ CO_2$)

Le solide cristallisé, insoluble dans l'eau, est un mélange de triphénylméthane et de triphénylcarbinol inattaqué.

Quant aux calculs des taux d'estérification, déduits du titrage, ils se trouvent entachés d'erreurs par la perte d'H COOH lors de l'ouverture brutale des tubes.

A température ordinaire, la solubilité du triphénylcarbinol dans l'acide formique est incomplète : aussi les chiffres perdent-ils de leur valeur. Il ne se produit aucun dégagement gazeux dans les tubes.

Formylation 15 heures à 25° ($\pm$ 2°) - H COOH 99,5%

prise d'essai	% de formylation appar.
0,0890	29,2%
0,1165	29%
0,1564	28,2%

Mais, en présence de chloroforme, bon solvant du triphénylcarbinol, on peut obtenir une solubilité complète. La réaction va alors plus loin.

Formylation à 20° - H COOH 99,5% + 2 cc $CHCl_3$

prise d'essai	temps	% de formyl. apparente
0,1961	20 heures	49%
0,2045	72 -	88%

Dans la première de ces deux expériences, comme en l'absence de solvant, aucune pression gazeuse dans le tube scellé ; ce n'est pas le cas, au contraire, dans le deuxième tube, où la réaction s'est poursuivie 3 jours. Le mélange est resté homogène, mais la coloration orangée initiale a évolué vers le vert.

Il apparaît donc que la décomposition du formiate de trityle a lieu dans des conditions très voisines de celles de sa formation éventuelle. Cette décomposition est importante quand la proportion d'ester atteint un certain taux (au moins 50%). En maintenant la température à 0°, on note les mêmes phénomènes qu'à 20°, l'évolution étant seulement plus lente.

Le comportement bien particulier du triphénylcarbinol vis-à-vis de l'acide formique nous a incités à étudier cette réaction de façon plus approfondie. L'étude en avait déjà été entreprise par plusieurs auteurs (Kaufmann et Pannwitz - Gomberg (b) - Guyot et Kovache (a,b) et développée par Kovache, en 1918, comme nous l'a révélé une recherche bibliographique postérieure à nos expériences. Leurs travaux montrent d'ailleurs qu'il s'agit là d'un phénomène propre à l'ensemble des triarylcarbinols, dont le dosage est ainsi réalisable dans certaines conditions (Kovache).

En nous bornant à l'exemple du triphénylcarbinol, nous nous sommes efforcés de préciser, dans tous les cas envisagés, la composition des produits gazeux et solides issus de la réaction, comme nous l'avions déjà fait pour le xanthydrol.

a) Etude des gaz dégagés — Nous avions, à la suite d'une expérience antérieure, à 55-60°, recueilli le contenu gazeux du tube à essai : la proportion de CO_2 correspondait exactement à la décomposition de la moitié du triphénylcarbinol.

En ouvrant, de la même façon, après 2 heures de chauffage au B.M. bouillant, le tube à essai dans une cuve à eau, sous un tube à gaz gradué, on peut facilement évaluer la quantité de CO_2 :

poids de tritanol : 0 g 0960 + 2 cc H COOH 99,5%

volume de gaz recueilli	: 19 cc
volume de gaz après absorption par OH K	: 14 cc 8
volume d'air renfermé dans le tube scellé	: 14 cc 8
d'où volume de CO_2	: 4 cc 2
volume théoriquement libéré par 0 g 096 de tritanol	: 8 cc 3
d'où taux de décomposition	: 50,5%

Le produit solide, séparé par filtration et séché, fond à 92°, PF du triphénylméthane, mais qui peut aussi correspondre à un certain mélange tritane-tritanol, comme nous le verrons plus loin.

On remarque, encore une fois, un arrêt de la décomposition vers 50%. Mais la pression engendrée dans le tube scellé modifie les conditions de réaction. Nous avons donc opéré à pression constante, en adpatant au tube à essai un tube à dégagement aboutissant sous la cloche graduée, sur la cuve à eau. Le mélange de tritanol et d'acide formique est porté au B.M.

à une température variable. On suit alors le volume gazeux repoussé dans le tube gradué, en fonction du temps et de la température du B.M., et en comparant les résultats avec un essai préalable, à blanc, sans tritanol. L'allure du chauffage étant soigneusement réglée pour être la même dans les deux cas, on obtient les courbes suivantes (fig. 19 et 20).

Expérience n° 1 :
poids de tritanol : 0g 2465
+ 2 cc H COOH 99,5%

temps	cc gaz	t° du B.M.
0	0	20°
2 min.	0 cc 5	38°
5 -	2 , 8	68°
8 -	7 , 5	86°
9 -	23	99°
10 -	26 , 8	100°
12 -	28 , 5	
14 -	29 , 5	
17 -	30 , 7	
19 -	31 , 5	
25 -	32 , 5	
45 -	32 , 5	

corrigé : 32,2

témoin - 2 cc H COOH 99,5%

temps	cc gaz	t° du B.M.
0	0	20°
5 min.	2 cc	69°
7 min.	2 , 8	78°
8 -	5 cc	87°
9 -	9 , 2	100°
10 -	10	
13 -	10	
18 -	10 , 8	
28 -	10 , 8	
38 -	10 , 8	

corrigé : 10,8

Volume de CO_2 théoriquement libéré par 0 g,2465 de tritanol ..... : 21 cc,3

Volume de gaz dégagé en 1 heure, au B.M. bouillant ..... : 21 cc,4

Rendement : 100,5%

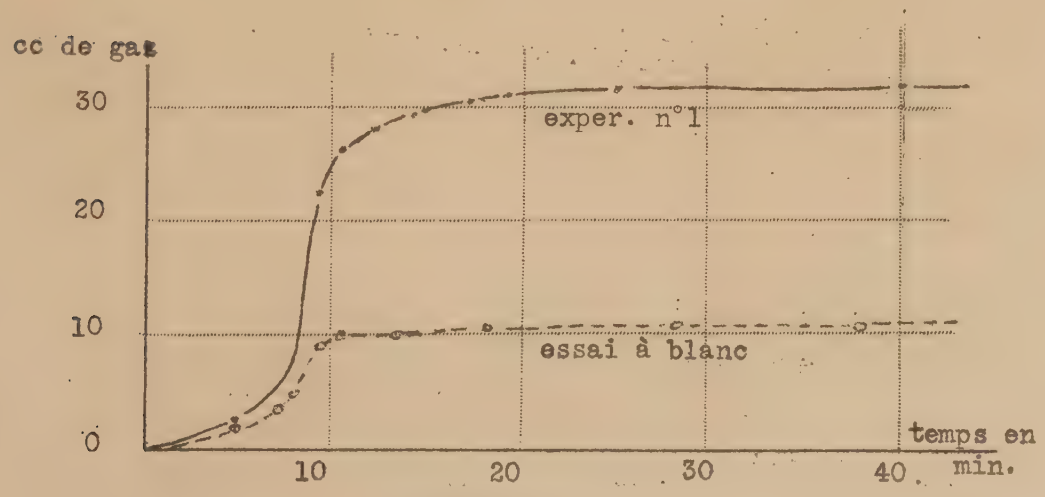
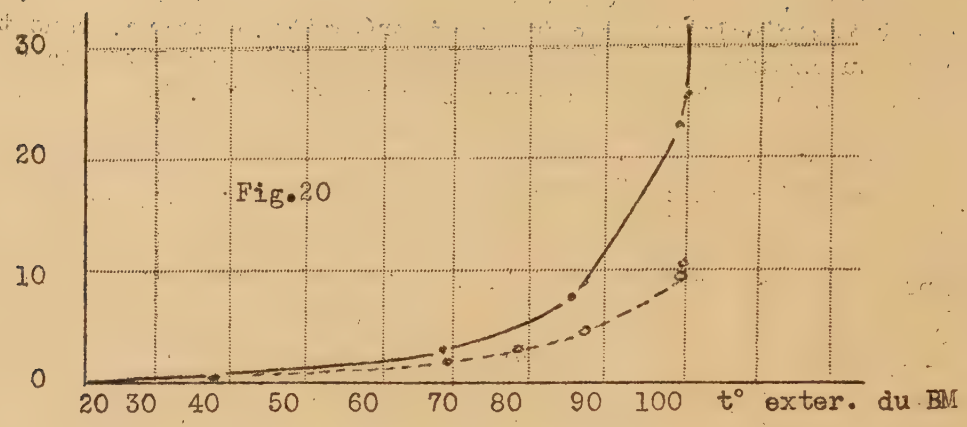


Fig.19



Les courbes ci-dessus montrent que le dégagement de CO_2 ne commence guère qu'à partir de 70° (t° du B.M.). D'autre part, un papier imbibé d'une solution diluée de chlorure de Palladium et placé dans le trajet du courant gazeux, indique la présence de traces d'oxyde de carbone, ce qui ne se produit pas au cours de l'essai à blanc. Il est possible qu'une faible proportion du formiate de trityle intermédiaire se décompose selon :

en régénérant le triphénylcarbinol.

De toutes façons, étant donnée la sensibilité du réactif, l'oxyde de carbone n'existe qu'à l'état de traces.

Les expériences suivantes ont été conduites de la même façon.

Expérience n° 2 :

poids de tritanol : 0 g 2020 + 2 cc H COOH 99,5%

volume de CO_2 dégagé en 1 h. au B.M. bouillant : 28 cc 4 - 10 cc 8 = 17 cc 6

volume de CO_2 théoriquement dégagé par 0 g 2020 de tritanol ..... = 17 cc 4

rendement : 101%

Expérience n° 3 :

poids de tritanol ; 0 g 2000 + 2 cc H COOH 99,5%

volume de CO_2 dégagé en 1 heure au B.M. bouillant ..... = 28 cc 2 - 10 cc 8 = 17,4

volume de CO_2 théorique ..... = 17 cc 25

rendement : 100,8%

Expérience n° 4 :

poids de tritanol 0 g 2000 + 2 cc H COOH 99,5%

volume de CO_2 dégagé en 2 heures
au B.M. à 58-60° : 15 cc 8 - 2 cc 5 ..... : 13 cc 3

volume de CO_2 théorique ..... : 17 cc 25

rendement : 77%

Expérience n° 5 ;

poids de tritanol : 0 g 2010 + 2 cc H COOH 99,5% + 2 cc $CH\ Cl_3$
volume de CO_2 dégagé en 88 heures à 20° ($\pm$ 2°) : 9 cc
volume de CO_2 théorique ..... : 17 cc 3

rendement : 52%

Expérience n° 6 : sur le produit solide, isolé de l'expérience n° 5 (mélange tritane-tritanol) - poids : 0 g 0995 + 2 cc H COOH 95%

volume de CO_2 dégagé en 1 heure au
B.M. bouillant : 14 cc 8 - 10 cc 8 ..... : 4 cc

% de tritanol, en admettant un rendement
de 100% ..... : 46,8% de tritanol, dans le produit de l'essai n° 5

% de décomposition du tritanol de
l'essai n° 5 ..... : 53,2%
(trouvé ci-dessus 52%)

b) Etude du produit solide, après réaction

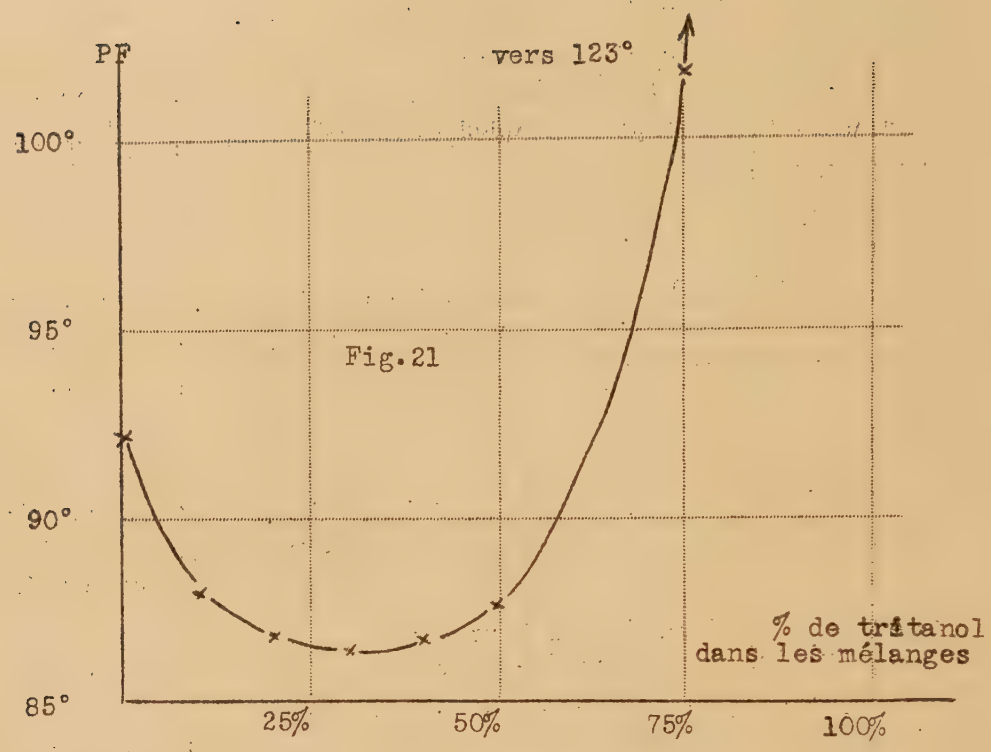
Dans toutes les expériences précédentes, le résidu solide a été séparé, soit par dilution et filtration, soit par évaporation à sec, tous les autres réactifs étant entièrement volatils.

Ces mélanges en proportions variables de tritane et de tritanol ne présentent que très peu de caractères physico-chimiques capables de renseigner facilement sur leur composition. Les solubilités de ces deux corps sont très voisines. Leurs P.F., par contre, sont bien différents :

triphénylméthane pur : F = 92° (bloc Maquenne)
triphénylcarbinol utilisé : F = 157° (- -)

En constituant des mélanges à teneur variable (10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%) en tritanol, on obtient une courbe des P.F. avec un minimum pour 30% environ de tritanol (fig. 21).

Les P.F. des produits séparés après formylation sont respectivement :



	P.F.	% tritanol calculé d'après la courbe
expérience en tube scellé	92°	0
expérience n° 1	91-91°5	1%
expérience n° 2	91°5	0,5%
expérience n° 3	91°5	0,5%
expérience n° 4	89°5-90°	4 à 5%
expérience n° 5	85 -86°	30%
expérience n° 6	91°	1,5%

D'autre part, le tritanol donne, avec $SO_4 H_2$ concentré, une coloration jaune vif (comme avec H COOH concentré) que ne fournit pas le tritane. Nous avons pu, grâce à ce caractère différentiel, mettre au point un dosage colorimétrique du tritanol dans ses mélanges avec le tritane.

Un poids connu de substance ($\leqslant$ 10 mg) est dissous dans 5 cc de chloroforme. On introduit successivement dans un tube à essai, exactement mesurés à la pipette :

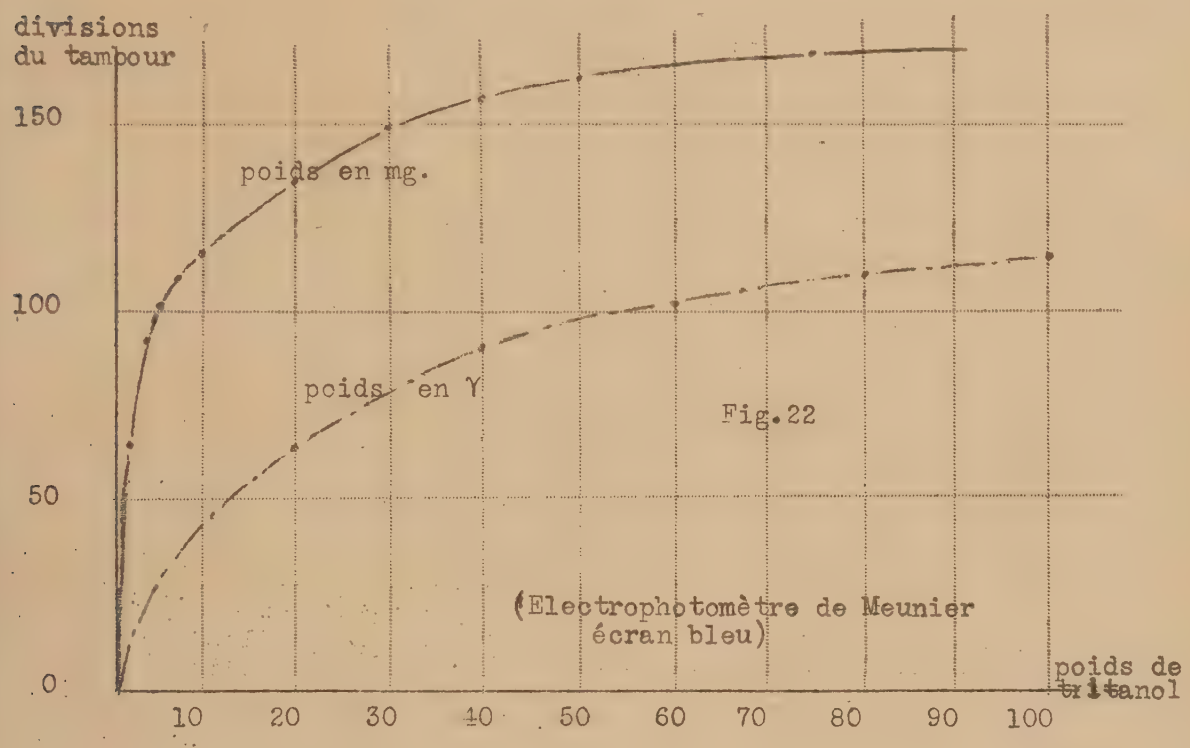
- un volume de cette solution chloroformique correspondant à 1 à 100 γ de tritanol (0 cc 1 à 0 cc 5 dans nos expériences),

- le complément à 2 cc, en $CH Cl_3$,

- 2 cc d'anhydride acétique pur,
- 2 gouttes de $SO_4 H_2$ concentré.

On transvide dans une cuve de verre et passe à l'électrophotomètre de Meunier, avec écran bleu. On retranche du chiffre lu sur le tambour l'absorption de base mesurée sur un essai à blanc.

Une gamme, établie avec les mélanges précédents, nous a permis de construire une courbe assez régulière (fig. 22).



Le dosage est sensible ; on peut apprécier de la sorte 1 γ de tritanol. La coloration jaune est stable. Le triphénylméthane donne également une faible coloration jaune, mais seulement au bout de plusieurs heures.

Nous avons pu ainsi préciser la composition des mélanges séparés après formylation :

	% tritanol
expérience en tube scellé	0,1 à 0,15%
expérience n° 1	1,1%
expérience n° 2	0,2%
expérience n° 3	0,1%
expérience n° 4	4%
expérience n° 5	50%
expérience n° 6	0,3%

La mesure des gaz dégagés, la détermination des PF des produits obtenus et leur dosage colarimétrique aboutissent à des conclusions assez concordantes dans la plupart des cas :

Rendements des réactions tritanol + H COOH

		d'après CO^2 dégagé	d'après PF	d'après dosage colorimétrique
Expérience en tube scellé			100%	99,9-99,85%
Expérience n° 1	tube ouvert, au B.M. bouillant	100,5%	99%	98,9%
- n° 2		101%	99,5%	99,8%
- n° 3		100,8%	99,5%	99,9%
- n° 4	à 60°	77%	96-95%	96%
- n° 5	à 20° (+CH Cl3)	52%	70%	50%
- n° 6	au B.M. bouillant	100%	98,5%	99,7%

Nous avons souligné, avec le xanthydrol, les particularités qu'apporte la présence de deux noyaux aromatiques fixés sur le même carbone. Le triphénylcarbinol présente un certain nombre de réactions communes au xanthydrol (Fosse (b).

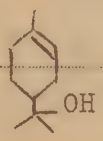
Les 3 substituants aryl entraînent ici une configuration électronique spéciale et une interaction sur la répartition des charges électriques le long des noyaux (Prévost et Kirrmann). Le triphénylcarbinol se comporte comme un composé ionique : $(C_6 H_5)_3 C^+ OH^-$, dont l'ion $(C_6 H_5)_3 C$ représente le radical triphényl-méthyle, qui est relativement stable.

Les acides minéraux forts donnent des composés qui peuvent être considérés comme les sels de cet ion basique "carbonium", $[(C_6 H_5)_3 C] X$ (Hentzsch - Gomberg et Cone a,b) et qui sont généralement colorés. L'acide formique peut donc se combiner d'une façon analogue, en engendrant également une vive coloration, explicable par les phénomènes de tautomérie proposés pour les solutions dans les acides minéraux (Prévost et Kirrmann).

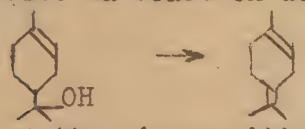
Il importe de noter que le triphénylcarbinol est estérifiable par les acides organiques, avec une vitesse très variable, selon l'activité de l'acide (Petrenko-Kritschenko). Il est donc vraisemblable de supposer la création intermédiaire d'un ester formique très instable. L'acétate de trityle a pu être préparé par un moyen détourné, à l'aide de l'acétate d'argent et du chlorure de trityle (Gomberg (a) - Gomberg et Davis).

3 - ALCOOLS CYCLANIQUES Le terpinéol joint à la facilité de deshydratation de son OH tertiaire celle que lui confère son cycle saturé, au voisinage de la fonction alcoolique tout au moins . Après 2 heures au B.M. , l'estérification par l'acide formique est nulle.

Formylation 2 h. à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente
. terpinéol 	0,1333	0
	0,3905	0

Le mélange se colore très rapidement en brun-rouge foncé et devient trouble. La réaction donne lieu quantitativement à la formation de terpinolène, comme dans le cas général des alcools tertiaires.



Cette décomposition est ralentie par la présence d'un diluant ($CH\ Cl_3$) et surtout si on maintient le mélange à 20-25°.

Formylation du terpinéol - H COOH 99,5%

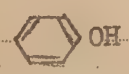
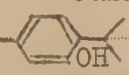
prise d'essai	t°	temps	% formyl. apparente
0,2116 + 2 cc $CH\ Cl_3$	100°	1 heure	14,5%
0,2003 + 2 cc $CH\ Cl_3$	20°	3 -	42,2%
0,1960	20°	3 -	23,5%
0,2008	23°	24 -	15,3%

La deshydratation progresse donc même à 20°, quoique beaucoup plus lentement ; elle se fait bien à partir de l'ester déjà formé, comme les deux dernières valeurs le mettent en évidence.

D - PHENOLS

Bien que leur constitution et certaines propriétés permettent de les rapprocher des alcools tertiaires, les phénols ne présentent pas la possibilité de perdre une molécule d'eau à partir de leur OH. Cependant, leur formylation est très lente et incomplète dans les conditions expérimentales observées, même en tenant compte de l'hydrolyse.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente
phénol 	0,1925	5%
gaïacol	0,2024	7,3%
thymol 	0,2097	44,3%
naphtol B	0,2051	16,2%

L'écart entre le phénol et le thymol se retrouve en opérant à froid.

Formylation 3 heures à 20° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente
Phénol	0,1964	1,4%
Thymol (12 h. à 20°)	0,1973	32%

Si l'on formyle le phénol au B.M., en présence de benzène, l'ester formique se trouve protégé contre l'hydrolyse, après dilution aqueuse. Cependant, l'addition à l'acide formique d'un volume égal de benzène ralentit considérablement l'estérification, comme le montre l'expérience sur le thymol. La différence de comportement entre les deux substances, surtout en l'absence de diluant, est donc bien une différence d'hydrolyse des esters.

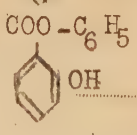
Formylation 2 h. à 100° - H COOH 99,5% + 2 cc C_6H_6

	prise d'essai	% formylation app.
Phénol	0,2090	12,6%
Thymol	0,2052	27,8%

Notons dès à présent que la présence d'autres groupements voisins de l'OH phénolique exerce une influence sur la réactivité de celui-ci. C'est un phénomène très général, que nous avons déjà aperçu dans le domaine des alcools et que nous aurons maintes fois l'occasion de rencontrer dans les molécules plus complexes.

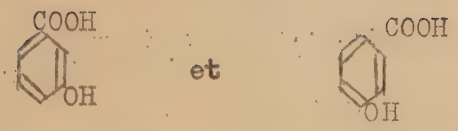
On a ainsi :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente
tribromophénol	0,1976	0%
acide salicylique	0,2106	0%
salicylate de phényle (salol) 	0,2023	0%

(Dans le cas du tribromophénol, le titrage doit être effectué en milieu alcoolique, en raison de l'acidité de l'OH, titrable à la phénolphtaléine en présence d'alcool fort).

L'emplacement du carboxyle par rapport à l'OH phénolique ne paraît pas modifier son influence : l'acide méta-oxybenzoïque et l'acide para-oxybenzoïque :



ne sont pas plus estérifiés, après 2 heures au B.M., que l'acide ortho-oxybenzoïque ou acide salicylique.

APPLICATIONS

I Il résulte des expériences précédentes que la formylation ne peut trouver d'application quantitative étendue dans le domaine des alcools primaires et des alcools secondaires aliphatiques. L'acétylation pyridinée garde ici toute sa valeur.

Nous avons vu cependant la profonde différence de comportement des alcools tertiaires d'une part, primaires et secondaires de l'autre, vis-à-vis de l'acide formique, surtout à chaud. L'acétylation ne permet guère de distinction : nous savons que, dans un milieu complexe, comme une essence, par exemple, elle dose un bloc où peuvent prendre leur part des alcools tertiaires et des phénols. L'acide formique, en effectuant une sélection plus marquée parmi ces substances, pourra-t-il rendre quelques services dans l'analyse de ces mélanges ?

C'est dans ce but que nous avons étudié son action sur les essences de citronnelle, de géranium Rosat et de santal, où l'on se propose d'évaluer respectivement :

le citronellol $(CH_3)_2C = CH - CH_2 - CH_2 - CH(CH_3) - CH_2 - CH_2 - OH$

en petite quantité dans l'essence de citronnelle,

le géraniol $(CH_3)_2C = CH - CH_2 - CH_2 - C(CH_3) = CH - CH_2\ OH$

présent dans les deux premières,

les santalols (α et β) dans l'essence de santal :

α Santalol β Santalol

(Bhattacharyya)

1 - Essence de Citronnelle L'Essence de Citronnelle contient, selon Gildemeister et Hoffmann :

- du géraniol (environ 50%),
- du bornéol (1 à 2%),
- du citronellal (aldéhyde correspondant au citronellol - 10 à 30%),
- et, en outre, un peu de citronellol.

Le dosage du citronellol en présence de géraniol, par formylation, a déjà été proposé par Stéphan et Walbaum (a,b). Leur technique consistait à chauffer dans un ballon à acétylation 10 cc d'essence avec 20 cc d'H COOH (d = 1,226), 1 heure au B.M., ou mieux au bain de sable, en maintenant une ébullition lente. Après refroidissement, le mélange était repris par l'eau, l'essence lavée jusqu'à réaction neutre, séchée, et soumise à une saponification qui indiquait la quantité d'ester formée.

Dans ces conditions, le citronellol est estérifié et le géraniol entièrement détruit et transformé en carbure terpénique par cyclisation . Cependant, ajoutent les auteurs, la présence d'une forte quantité d'autres alcools entraîne un léger excès. En outre, on titre ainsi le citronellal, qui fixe H COOH en donnant quantitativement du formiate d'isopulégyle - de même que l'acétylation classique forme de l'acétate.

Sur un échantillon d'essence de citronnelle, contenant environ 42% d'alcool exprimé en géraniol, la formylation 1 heure à 100° fournit un résultat très voisin :

Acétylation pyridinée- 1 heure à 100°

prise d'essai	% en génraniol
0,9229	42,9%
2,8972	39,9%
Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%	
1,0350	43,1%

Avec l'acide formique concentré, auquel l'essence reste miscible à chaud, on peut opérer sans solvant. L'hydrolyse au titrage paraît très faible : le virage est, en effet, net et stable. D'ailleurs, si l'acide formique est additionné de 2 cc de benzène, dont la présence au moment de la dilution aqueuse élimine tout danger d'hydrolyse en facilitant la séparation des deux phases, les chiffres sont strictement identiques :

Formylation 1 h. à 100° - H COOH 99,5% + 2 cc $C_6 H_6$

prise d'essai	% en géraniol
0,9915	43,2%

Pourtant, si l'on effectue la formylation à basse température, on

parvient à des résultats plus élevés, le mélange se colorant d'une façon beaucoup moins prononcée qu'au B.M.

Formylation 15 heures à 25° (± 2°) - H COOH 99,5%

prise d'essai	% en géraniol
1,0458	73,6%
1,0005	74,6%

L'action de l'acide formique à chaud n'est donc pac complète. Mais alors, l'acétylation pyridinée présente un égal déficit.

Sur un échantillon de la même essence, nous avons effectué un dosage par l'acétylation classique, selon la technique décrite par Gildemeister et Hoffmann (1912), mais en modifiant le titrage final : dans un petit ballon rodé, surmonté d'un réfrigérant, 1 g, 776 d'essence de citronnelle (2 cc), additionnés de 2 cc exactement mesurés d'anhydride acétique pur, et de 0 g,40 d'acétate de Na fondu, sont portés à une douce ébullition, à feu nu, pendant 1 heure. Un témoin, où l'essence de citronnelle est remplacée par un liquide neutre (cyclohexane par exemple), est traité de la même façon.

Après refroidissement, on ajoute, dans les deux ballons, 2 cc de pyridine et environ 20 cc d'eau. Au bout de quelques minutes, le mélange est transvasé quantitativement dans un Bécher, en lavant avec soin. On titre l'excès d'anhydride acétique (transformé en acide) par la soude N, en présence de thymolphtaléine. Malgré l'acétate de Na, le virage est suffisamment net. On trouve ainsi, pour 1 g,776 : 70% de géraniol.

Puisque cette dernière méthode dose le citronellal à l'état d'acétate d'isopulégyle, on voit que le chiffre obtenu avec la formylation à 25° englobe également cet aldéhyde - qui, par contre, n'est pas transformé par l'acétylation pyridinée. De même, la formylation au B.M. ne donne qu'un résultat partiel : malgré la concordance avec l'acétylation pyridinée, sans doute fortuite, il est probable que l'acide formique, au B.M. dose le citronellal (au moins en partie) et une partie du géraniol. Mais le géraniol ne peut être détruit totalement dans ces conditions, puisque l'essence ne contient que 28 à 30% d'aldéhyde.

Ces conclusions se trouvent d'ailleurs confirmées par l'étude de l'essence de Géranium Rosat.

2 - Essence de Géranium Rosat

On trouve, en effet, pour cette essence, les résultats suivants :

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

prise d'essai	% géraniol
0,8795	50%
2,3432	48%

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% géraniol
Sans solvant	1,3838	25,6%
+ 2 cc $C_6 H_6$	1,0145	25,8%

Formylation 15 heures à 25° (± 2°) - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% géraniol
Sans solvant	0,9791	45,1%

On voit que le géraniol est détruit presque à 50%, par l'acide formique, au voisinage de 100° - mais à peine à 25°. Selon Stéphan (b), il se formerait, dès cette température, du formiate de terpényle, par cyclisation du géraniol, qu'on peut d'ailleurs représenter sous forme d'un cycle ouvert :

A chaud, cet ester est décomposé avec création d'un terpène, comme nous l'avons vu pour le terpinéol (Berthelot et Jungfleisch).

Une telle différence entre géraniol et citronellol ne peut s'expliquer que par la présence dans le premier d'une double liaison supplémentaire, sur le carbone voisin de la fonction alcool, qui devient un carbone quaternaire.

On pourrait également interpréter le phénomène comme une isomérisation, avec transposition allylique, conduisant au linalol, alcool tertiaire dont l'ester formique se décomposerait à chaud par perte d'une molécule d'eau :

$$\ldots CH_2 - \overset{CH_3}{\overset{|}{C}} = CH - CH_2 OH \longrightarrow \ldots CH_2 - \underset{OH}{\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}} - CH = CH_2$$

géraniol linalol

3 - Essence de Santal La formylation de l'essence de Santal montre de même un écart sensible entre les chiffres trouvés, à chaud et à froid.

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

prise d'essai	% santalol
0,9426	82,7%
3,1086	81,7%

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% santalol
Sans solvant	0,9440	60%
+ 2 cc $CH\ Cl_3$	0,9404	62,5%
+ 2 cc $C_6\ H_6$	0,9875	64,7%

Formylation 15 heures à 20° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% santalol
Sans solvant	0,9151	83,5%

Les résultats de la formylation à 20-25° sont seuls satisfaisants, alors qu'au B.M., l'acide formique détruit partiellement l'alcool à doser.

Nous n'avons pu déterminer, en raison de la complexité des huiles essentielles, la nature exacte du phénomène observé. Il est, en outre, assez difficile d'isoler, sans altération et à l'état pur, les alcools en question.

Nous avons seulement étudié quelques cas d'alcools éthyléniques plus courants, en essayant de rapprocher leurs comportements de ceux des alcools naturels.

L'alcool allylique, $CH_2 = CH - CH_2\ OH$, ne donne lieu, au B.M. bouillant, à aucune coloration, ni autre anomalie apparente, avec l'acide formique : en effet, le taux d'estérification calculé est le même que celui qu'on obtient en opérant à froid.

Formylation de l'alcool allylique - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps - t°	% formyl. appar.
0,1718	2 heures à 100°	51,2%
0,1981	15 - 25°	51,8%

Cependant, l'introduction de substituants dans la molécule d'alcool allylique apporte des modifications.

L'alcool cinnamylique, $C_6\ H_5\ CH = CH - CH_2\ OH$, s'estérifie complètement à froid par l'acide formique, en prenant une légère teinte rose. Le formiate de cinnamyle (préparé et décrit par Béhal), insoluble dans l'eau, n'est pas hydrolysé. Mais, en effectuant la réaction au B.M., on voit apparaître rapidement une coloration violet foncé, ainsi qu'une phase non miscible qui surnage et se solidifie à froid. Il se produit donc, à partir de l'ester formique, un phénomène secondaire abaissant le taux de formylation apparent.

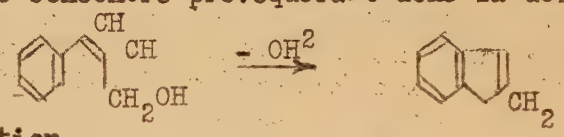
Formylation de l'alcool cinnamylique - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps - t°	% formyl. appar.
0,2064	15 heures à 25°	100,5%
0,1853	2 - 100°	70%

Il ne peut s'agir ici d'une réduction du CH_2OH en CH_3 , qui s'accompagnerait forcément d'un dégagement de CO_2, mais plutôt d'une deshydratation.

En effet, en opérant sur de plus grosses quantités, à ébullition à reflux, on transforme presque entièrement l'alcool cinnamylique en une matière résineuse (F = 75°), insoluble dans l'acide formique légèrement aqueux, peu soluble dans l'alcool, très soluble dans l'acétone, qui semble bien être un polymère de l'indène. Cette substance ne décolore ni le Mn O4 K, ni le Brome ; sous l'action de la chaleur, elle laisse distiller un liquide incolore qui fixe le Brome.

L'acide formique concentré provoquerait donc la deshydratation :



suivie de polymérisation.

Dans l'alcool méthyl-allylique, $CH_3 - \overset{\overset{CH_2}{\|}}{C} - CH_2\ OH$, le carbone 2 devient un carbone quaternaire. Or, la formylation à chaud est presque nulle ; à froid, au contraire, le rendement est sensiblement le même qu'avec l'alcool allylique et le milieu reste incolore, alors qu'il brunissait fortement au B.M.

Formylation de l'alcool méthyl-allylique - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps - t°	% formyl. appar.
0,0867	2 heures à 100°	0
0,1708	-	0,04%
0,2756	-	0,10%
0,0955	15 heures à 25°	49%
0,1947	-	50,6%
0,3004	-	50,3%

L'alcool isobutylique primaire, $CH_3 - \overset{\overset{CH_3}{|}}{CH} - CH_2\ OH$, alcool saturé correspondant, ne montre aucune réaction de ce genre.

Formylation de l'alcool isobutylique primaire - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps - t°	% formyl. appar.
0,1460	15 heures à 25°	65%
0,1914	-	68%
0,2500	-	69%
-	2 heures à 100°	(voir page 73

Quelle que soit la nature exacte du phénomène, il semble que sa principale cause réside dans la présence d'un carbone quaternaire, qu'on retrouve, contigü au CH_2 OH, dans la formule des Santalols.

II - Dans la série des cyclanols, les applications de la formylation sont nombreuses.

Tout d'abord, elle permet d'envisager l'obtention très simple d'esters, tels que les formiates de menthyle et de cholestéryle, dont la séparation à l'état pur est assez difficile, leurs caractéristiques étant très voisines de celles des alcools correspondants : l'emploi d'acide formique très concentré élimine cet inconvénient en rendant l'estérification totale.

Dans un ballon rodé surmonté d'un réfrigérant à reflux, on chauffe 1 heure au B.M. à 55°-60° :

{ 20 g. de menthol,
{ 50 cc d'acide formique à 99,5%

Le mélange reste homogène, à condition d'avoir un excès suffisant d'acide concentré. Si l'on abaisse le titre ou la proportion d'acide formique, le formiate de menthyle se sépare en une couche surnageante entraînant une partie du menthol qui se trouve ainsi protégée contre l'estérification.

On distille ensuite, sous pression ordinaire, la plus grande partie de l'acide formique en excès et avec lui l'eau formée dans la réaction . On termine sous pression réduite. En élevant la température, on distille enfin le formiate de menthyle, dont on rejette les portions de tête : sous 40 mm de Hg, le formiate de menthyle passe de 113 à 114°, sous l'aspect d'un liquide incolore, assez visqueux, d'odeur très agréable, rigoureuse-neutre. Par saponification, son titre fut trouvé égal à 99,2%.

Son pouvoir rotatoire, en solution alcoolique à 10% (alcool absolu), est : $\alpha_D = -85°9$. La polarisation moléculaire calculée d'après cette valeur est de : - 158° (Vavon indique : - 160° 4).

Le formiate de cholestéryle se prépare très facilement en chauffant, à reflux :

{ 5 g. de cholestérol anhydre,
{ 20 cc d'acide formique à 99,5%,
{ 20 cc de chloroforme

à l'ébullition au B.M. pendant 1 heure. Le chloroforme permet une solubilité complète et empêche toute réaction secondaire. Le mélange est ensuite refroidi à la glacière ; la couche chloroformique qui se sépare est lavée, par décantation, à l'eau glacée, puis séchée sur sulfate de soude anhydre. Les eaux de lavage sont épuisées rapidement au chloroforme qu'on lave et joint au précédent.

Une distillation sous pression réduite élimine le chloroforme dont les dernières traces sont chassées par entraînement à l'éther. On obtient un résidu cristallisé, qu'on sèche sous vide.

Poids : 4 g 95 - Rendement : 92,5%

Le formiate de cholestéryle se présente comme une poudre blanche - F : 95-96°.

α_D = - 49°8 - en solution chloroformique à 2%
saponification : 99%

Il donne une réaction de Liebermann positive, mais ne fournit aucun précipité par le digitonoside (ce qui montre l'absence de cholestérol libre).

D'autre part, la formylation nous a procuré d'excellents résultats dans le dosage du menthol de l'essence de menthe. L'échantillon utilisé fut préalablement soumis à l'acétylation pyridinée (pyridine anhydre). Les teneurs ainsi trouvées furent les suivantes :

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

prise d'essai	% menthol
0,5396	54,5%
1,1058	54,5%
1,9905	53,3%
3,0102	52,3%
4,4375	45%

On voit que les chiffres obtenus s'abaissent de plus de 4% quand la prise d'essai passe de 1 à 3 gr.

La même essence, portée 1 heure au B.M. bouillant avec un mélange à volume égal d'acide formique et de chloroforme, nous a donné :

Formylation 1 heure à 100° - 2 cc H COOH 99,5%
2 cc $CHCl_3$

prise d'essai	% menthol
0,5060	53,3%
0,9918	53,5%
2,0480	53,5%

Alors que l'acétylation pyridinée n'engendrait qu'un faible brunissement, avec l'acide formique le mélange se colore rapidement et intensément après 1 heure au B.M. (phénomènes accessoires : deshydratations, cyclisations ...., intervenant sur les constituants terpéniques de l'essence). Mais le titrage n'en est aucunement gêné.

Nous avons cependant essayé de l'éviter en opérant à basse température ; la présence de chloroforme n'est pas indispensable, l'essence de menthe étant miscible à l'acide concentré et le milieu restant homogène.

Mais, même à 20°, la coloration apparaît bientôt : rouge, puis brun foncé. D'autre part, la réaction est beaucoup plus lente, surtout pour les doses plus importantes :

Formylation 2 heures à 20° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% menthol
0,3360	57,2%
0,5037	57,3%
0,5372	57,5%
1,0834	47,5%
1,9290	34,8%

Pour les faibles prises d'essai, on observe, en outre, une légère augmentation du taux de menthol trouvé. Or, le menthol, dans les expériences précédentes, ne subissait pas de deshydratation sensible à 100°, en présence de chloroforme, comme le montrent les dosages effectués sur du menthol pur :

Formylation du menthol à 100° + 2 cc $CHCl_3$

prise d'essai	% menthol
0,1418	100,2%
0,1993	99,8%
0,4002	100,3%

Les chiffres excédentaires obtenus à 20° indiquent donc l'estérification supplémentaire d'alcools tertiaires.

La meilleure méthode, à notre avis, consiste à chauffer le moins longtemps possible au B.M. bouillant. En 10 minutes, le menthol est complètement estérifié, sans subir d'autre modification appréciable : procédé simple et rapide :

Formylation 10 minutes à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% menthol
0,9550	53,3%

Le menthol pourrait de même être dosé dans ses solutions huileuses ou dans une vaseline mentholée, à condition d'ajouter à l'acide formique un volume convenable de solvant neutre (benzène).

Mais, en raison du gros volume de corps gras, il n'est pas possible d'apprécier des concentrations inférieures à 10% de menthol, tandis que la teneur habituelle de ces mélanges est voisine de 1%.

Enfin, un essai de dosage du menthol dans le mélange anesthésique de Bonain (menthol, phénol, chlorhydrate de cocaïne, à parties égales) s'est montré faussé à la fois par le caractère acide du chlorhydrate de cocaïne et par la présence de phénol qui, même à froid, réagit partiellement avec l'acide formique.

Mélanges manthol-eucalyptol : un mélange à parties égales de menthol et d'eucalyptol est facilement analysé par formylation 10 minutes au B.M. bouillant, sans addition de solvant.

Nous avons vérifié que l'eucalyptol ne subit aucune fixation d'acide formique ; la coloration que sa présence entraîne ne gêne en rien le titrage.

Formylation 10 minutes à 100° - 2 cc H COOH 99,5%

poids	% menthol	
0,3935 0,5010	49,9% 49,7%	théorie : 50%

POLYALCOOLS

Les polyalcools réagissent, dans l'ensemble, vis-à-vis de l'acide formique, comme les alcools primaires et secondaires. Cependant, l'accroissement du nombre d'oxhydryles dans une même molécule apporte quelques propriétés particulières :

- tout d'abord, il augmente considérablement sa solubilité dans l'eau. Il en est de même pour les esters formiques qui, par conséquent, sont très hydrolysables. En pratique, tous les titrages suivants ont abouti à un virage assez fuyant, parfois difficile à apprécier.

- d'autre part, les esters formiques de polyols sont assez peu stables : au cours de la préparation de l'acide formique par les procédés de Lorin, cet acide est très facilement libéré à partir des mono- et diformine, obtenues comme intermédiaires. Si la température s'élève en l'absence d'eau, la monoformine est susceptible d'une décomposition différente donnant naissance à de l'alcool allylique, par perte d'une molécule d'eau et réduction (Tollens et Henninger) :

$$CH_2\,OH - CHOH - CH_2O - CO - H \longrightarrow CO_2 + OH_2 + CH_2\,OH - CH = CH_2$$

Quant à la triformyl-glycérine, elle est difficile à obtenir, même qualitativement.

La plupart des autres polyalcools présentent des phénomènes analogues, ainsi l'obtention, à haute température, d'éthylène à partir du glycol, de butadiène à partir d'érythritol, par deshydratation et réduction, est depuis longtemps classique (Henninger (a,b).

Nous ne nous étendrons donc pas sur cette catégorie d'alcools et ne citerons que quelques chiffres pour fixer un ordre de grandeur

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylat. apparente
glycol CH_2 OH - CH_2 OH	0,2036	0,65	32,5%
propylène-glycol CH_2 OH - CH_2 - CH_2 OH	0,1992	0,668	33,4%
glycérol CH_2 OH - CHOH - CH_2 OH	0,1986	0,72	24%
mannitol CH_2 OH - $(CHOH)_4$ - CH_2 OH	0,1991	1.34	22,3%
penta-érythrite HOH_2C - C(CH_2 OH)$_3$	0,1927	1	25%

Il semble que la formylation du glycol n'affecte qu'un seul OH. En effet, la monochlorhydrine du glycol, CH_2 Cl - CH_2 OH, donne, après deux heures au B.M. : 0 g, 2368 ⟶ 31,2% , valeur très voisine de celle trouvée pour le glycol.

En aucun cas, nous n'avons remarqué de décomposition de l'acide formique.

Un seul exemple a retenu un peu plus longuement notre attention : celui des "Carbowax". Ce sont des poly-éthylène-glycols, CH_2OH - $(CH_2$-O-$CH_2)_n$ - CH_2 OH, plus ou moins condensés, se présentant sous l'aspect de cires solubles dans l'eau, dont la consistance varie, de façon continue, avec le degré de polymérisation. Les échantillons que nous avons étudiés s'échelonnaient ainsi :

Carbowax 1500 (PM annoncé : 1500), à consistance de vaseline , translucide et filant ;

Carbowax 4000 : écailles translucides assez molles ;

Carbowax 6000 : écailles plus dures.

Les PM de telles substances sont déterminés généralement par des méthodes physiques, en particulier par des mesures de viscosité. Nous avons cherché à établir un parallélisme entre ces résultats et ceux que peut donner la formylation.

Avant d'envisager le cas de ces polymères, il convient de noter les chiffres obtenus avec une molécule relativement petite, celle du triéthylène-glycol, où, dans la formule générale précédente, n = 2 :

CH_2 OH - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 OH

PM = 150

Formylation 1 heure à 100°

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation apparente
triéthylène-glycol	0,2660	0,84	42%

Le virage final est très instable, comme pour le glycol ou le glycérol. Une molécule contenant 2 OH pour un PM de 150 donne un ester formique facilement hydrolysable.

Dans les carbowax, par contre, il y a 2 OH pour un PM de 1500 à 6000, c'est-à-dire 10 à 40 fois plus élevé. L'hydrolyse doit donc, a priori, être beaucoup moins rapide. Pratiquement, le virage observé, lors des expériences sur les Carbowax, est net et assez stable (1 à 2 minutes).

Les premiers essais, pratiqués sur des quantités de substances trop élevées, ont abouti à des chiffres insuffisants :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	P.M. calculé
C. 4000	1,0025	1,19	6.680
C. 6000	1,008	1,19	10.080
-	1,034 (1 h. à 100°)	1,04	11.500

Avec des prises d'essai plus petites, les résultats obtenus furent satisfaisants : les PM calculés étaient assez voisins des valeurs annoncées.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	P.M. calculé
C.1500	0,3120	2,40	1.250
	0,2754	2,56	1.170
	0,1727	2,60	1.150
C.4000	0,3983	2,01	3.980
	0,2660	1,96	4.100
C.6000	0,3960	2,27	5.280

A titre de comparaison, nous avons expérimenté sur ces substances la méthode d'acétylation pyridinée : les calculs aboutissent, dans ce cas, à des PM très différents, nettement inférieurs aux PM théoriques :

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

	prise d'essai	CH_3 COOH fixé/ molécule	P.M.calculé
C. 1500	0,5470	5,42	552
	0,5085	5,30	565
	0,4798	5,47	548
C. 4000	0,5120	3,35	2.380
C. 6000	0,5128	2,92	4.100
	0,5060	2,85	4.200
	0,4940	2,80	4.290
triéthylène-glycol	0,3823	1,82	
	0,2074	1,89	

Il faut donc admettre :

- soit que la formylation est défectueuse (ou plus exactement gênée par l'hydrolyse), malgré la concordance avec les valeurs déduites de mesures physiques ;

- soit que l'acétylation pyridinée donne des indications inexactes. Il y aurait alors fixation de radicaux acétyl, non seulement sur les oxhydryles terminaux, mais encore le long de la chaîne, sans doute après rupture de celle-ci. Cette hypothèse peut être contrôlée, à l'aide d'un autre polymère voisin, dont la chaîne est identique, mais sans oxhydryles : le scurol, $(CH_2 - O - CH_2)_n$.

Selon Staudinger, le PF d'une telle substance peut fournir une approximation du PM. L'échantillon utilisé fondant à 56°, la valeur de n est d'environ 75, correspondant à un PM de 3250. Ce produit réagit de la façon suivante à l'acétylation et à la formylation :

	prise d'essai	H COOH ou CH_3 COOH fixé/molécule
acétylation pyridinée (1 heure à 100°)	0,5071	1,50
	0,9825	1,42
formylation 2 heures à 100°	0,7243	0,22

On est donc tenté de croire à une réaction de l'anhydride acétique sur certains maillons - O - CH_2 , peut-être favorisée par la pyridine . Sinon, l'on est conduit à envisager la présence de 1,5 oxhydryle par molécule, ce qui semble peu probable.

La première conclusion se trouve renforcée par la préparation et l'isolement de l'ester formique obtenu avec le carbowax 1500.

10 g. de Carbowax 1500
30 cc d'acide formique à 99%

sont portés à ébullition, dans un ballon rodé avec réfrigérant à reflux,

pendant 1 heure. Après quoi l'acide formique en excès est distillé sous pression ordinaire, en terminant sous pression réduite pour éviter une surchauffe du résidu : l'eau libérée par l'estérification est ainsi entraînée par l'acide, sans hydrolyse possible.

Le résidu est trituré avec de l'éther qui dissout l'acide formique restant, alors que l'ester du Carbowax y est insoluble. On décante l'éther et répète l'opération jusqu'à début de cristallisation ; on complète celle-ci par un séjour à la glacière. Il suffit alors de recueillir par filtration sur un Büchner le formyl-carbowax, qui, abondamment lavé à l'éther et séché à l'air, se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline, F : 45-46°, très soluble dans l'eau et l'alcool, très peu soluble dans l'éther.

Le rendement de cette préparation est de 60% environ.

Une saponification par la potasse alcoolique $N/_{10}$ 1/2 heure au B.M., permet de calculer très facilement le PM de cet ester. Nous avons trouvé, sur deux essais, en comptant 2 OH formylés :

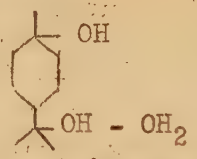
sur 300 mg, 2 : PM = 1435

sur 480 mg : PM = 1450

Ce qui conduit à attribuer au Carbowax originel les PM respectifs de 1379 et 1394, soit une moyenne de 1385.

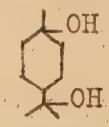
Cette dernière expérience semble bien apporter une preuve supplémentaire à l'appui de la formylation des Carbowax.

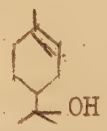
Avant d'en terminer avec les polyalcools, il convient de citer la terpine, di-alcool tertiaire terpénique :



(monohydrate)

De même que le terpinéol, vu précédemment, la terpine est totalement deshydratée par l'acide formique, au B.M. La décomposition passe d'ailleurs par le terpinéol :

terpine 

⟶ terpinéol 

⟶ terpinolène

En opérant à 20°, la deshydratation est plus lente, le brunissement moins intense et le taux de formylation trouvé est :

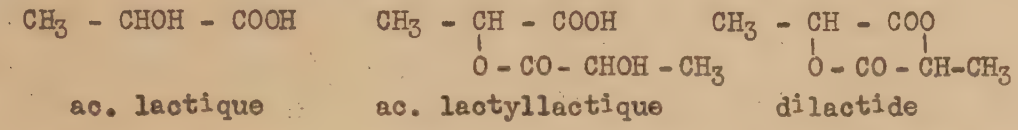
3 h. à 20° : 0 g, 2046 ⟶ 0,835 H COOH/mol. , soit 41,7%

terpinéol - mêmes conditions ⟶ 23,5%

ALCOOLS A FONCTIONS MIXTES

A cette catégorie appartiennent un grand nombre de substances intéressantes par leur large utilisation, mais pour lesquelles la formylation ne présente souvent qu'un intérêt spéculatif.

1 - Acides-alcools La formylation de l'acide lactique se complique du fait que le produit courant est un mélange d'acide lactique, d'acide lactyllactique et d'un peu de dilactide :



ac. lactique ac. lactyllactique dilactide

Seuls les deux premiers contiennent un oxhydryle libre. Leurs proportions respectives peuvent être facilement évaluées, si l'on néglige le dilactide, généralement en très faible quantité. L'échantillon utilisé était constitué par :

61% d'acide lactique,

22,6% d'acide lactyllactique

ce qui conduit à un PM moyen de 109.

En tenant compte de cette dernière valeur et du fait que le produit contient 16,4% considérés comme de l'eau, on obtient les taux de formylation apparente suivants ;

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. apparente
0,2075	65,5%
0,2187	64,5%

L'acide mandélique, $C_6 H_5$ CHOH - COOH , donne des résultats un peu inférieurs, quoiqu'assez voisins :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. apparente
acide mandélique	0,2030	59%

L'acide ricinoléique, $CH_3 - (CH_2)_5 - CHOH - CH_2 - CH = CH (CH_2)_7 - COOH$, a été étudiée sous forme de glycéride dans l'huile de ricin. La séparation de la couche huileuse contenant l'ester formique en empêche l'hydrolyse pendant le titrage. L'estérification est alors assez satisfaisante pour permettre un dosage de l'acide ricinoléique, comparable à l'acétylation pyridinée

(Delaby et Breugnot (a) . Voici, en effet, les chiffres obtenus par les 2 méthodes (compte tenu de la légère acidité libre de l'huile).

Huile de ricin

	prise d'essai	indice d'acétyle	% acide ricinol.
acétylation pyridinée 1 h. 100°	0,9838	189	100%
formylation 2 cc HCOOH 2 h. 100°	0,8596	193	102,5%
1 h. 100°	0,2510	194,5	103,5%
	0,4507	193	102,5%
	0,7598	169	90%

Les pourcentages excessifs trouvés dans tous les cas sont dûs vraisemblablement à une certaine proportion d'acide di- ou trihydroxylé. Les résultats de la formylation sont très légèrement supérieurs à ceux de l'acétylation pyridinée.

L'hétérogénéité du mélange huile-acide formique ne nuit pas, à condition d'opérer sur une quantité d'huile pas trop élevée ou de chauffer assez longtemps : 1 heure si l'on ne dépasse pas 500 mg, sinon 2 heures.

Plus grave est la difficulté de titrer tout l'acide formique en excès - la couche huileuse en dissolvant une petite proportion - sans provoquer d'hydrolyse par une agitation trop rigoureuse. Cet inconvénient peut être éliminé par la présence de benzène. Le chloroforme, au contraire, a ici une action plutôt défavorable en facilitant la miscibilité.

En définitive, la prise d'essai d'huile de ricin est additionnée de 2 cc de benzène et 2 cc d'acide formique ; le mélange est porté 1 heure au B.M. bouillant. Il reste homogène si la quantité d'huile n'excède pas 500 mg environ. Après dilution du contenu du tube, le titrage est facile et le virage parfaitement stable.

Formylation 1 heure 100° - 2 cc H COOH 99,5%
+ 2 cc $C_6 H_6$

prise d'essai	% ac. ricinoléique	indice d'acétyle corresp.
0,2044	102%	191,5
0,4920	102%	191,5
0,9895	92%	172,5

Parmi les acides poly-hydroxylés, les acides dioxy- et trioxystéariques sont également susceptibles d'être évalués par formylation : leurs esters formiques étant complètement insolubles dans l'eau échappent ainsi à l'hydrolyse. Mais la fonction acide, libre, de ces esters, bien qu'insolubles, n'est pas sans influence sur le titrage ; pour y inclure totalement cette acidité et la faire intervenir dans les calculs, il faut solubiliser par l'alcool l'ester qui subit alors l'hydrolyse.

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation apparente
ac. trioxystéarique	0,2036	1,72	57,3%
	0,1823	1,87	62,3%

La formylation en présence de chloroforme améliore insuffisamment les résultats :

Formylation 1 heure à 100° - 2 cc H COOH 99,5%
+ 2 cc $CH\ Cl_3$

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation apparente
ac. trioxystéarique	0,2038	2,71	90,3%
ac. dioxystéarique	0,2116	1,76	88%

Mais les formiates de dioxy- et de trioxystéaryle étant solides, leur isolement est facile par filtration. Après un lavage soigneux, à l'eau glacée, on titre sur le filtrat, sans précaution spéciale.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation
ac. trioxystéarique	0,2000	2,92	97,3%
ac. dioxystéarique	0,1981	2	100%

Les acides biliaires, dont l'étude a fait l'objet d'un précédent chapitre, représentent un cas tout à fait analogue d'acides polyhydroxylés , à esters formiques solides insolubles dans l'eau.

L'acide tartrique : HOOC - CHOH - CHOH - COOH , par contre, ne peut bénéficier de cette solution. La présence de 2 COOH pour un PM faible , joue un grand rôle dans la solubilité dans l'eau de l'acide et de son ester formique. Peut-être intervient-elle aussi dans la réactivité des 2 OH contigus. En effet, l'acide tartrique ne peut être dosé par acétylation pyridinée : il se produit un brunissement intense interdisant tout titrage.

Avec l'acide formique, aucune coloration n'apparaît, mais les taux de formylation apparents sont faibles. D'autre part, ils augmentent quand la prise d'essai diminue : cette variation n'est pas due à l'hydrolyse qui devrait agir en sens inverse. Elle semble indiquer que la réaction est difficile et exige un large excès d'acide formique.

Formylation à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps	H COOH fixé/ molécule	% formylation apparente
0,2090	15 min.	0,635	31,75%
0,2073	30 -	0,798	34,9%
0,0990	1 heure	0,94	47%
0,2097	1 heure	0,84	42%
0,2884	1 heure	0,755	37,75%
0,1000	2 heures	0,915	45,75%
0,2055	2 heures	0,82	41%
0,2170	2 heures	0,79	39,5%

Cependant, d'après les chiffres obtenus avec l'acide malique, HOOC - CH_2 - CHOH - COOH , ce seraient moins les 2 COOH qui gêneraient l'estérification que la contiguïté des 2 OH :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

Prise d'essai	% formylation app.
0,2016	68%
0,1978	68%

On peut d'ailleurs établir une comparaison entre l'acide malique et l'alcool isopropylique, d'une part, entre l'acide tartrique et l'éthylène glycol d'autre part :

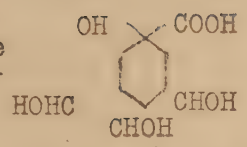
acide malique 68% acide tartrique : 40%
alcool isopropylique : 71% éthylène-glycol : 32,5%

On voit que ces chiffres ne peuvent permettre de conclure à un empêchement stérique propre aux carboxyles.

L'étude de la formylation d'un tartrate neutre d'alcoyle devrait mettre en évidence, par comparaison avec l'acide tartrique, le rôle joué par la présence des 2 carboxyles libres. Nous avons préparé une petite quantité de tartrate neutre d'éthyle, $C_2 H_5$ - OOC - CHOH - CHOH - COO $C_2 H_5$, selon la technique de Lowry et Cutter ; nous avons ainsi obtenu, avec un rendement assez faible, un diester contenant, après une seule distillation, environ 10% de monoester $C_2 H_5$ OOC - CHOH - CHOH - COOH. En tenant compte de ce correctif, nous avons cherché à évaluer le taux de formylation de ce produit : mais les résultats sont faussés par l'hydrolyse partielle du tartrate neutre (- COO $C_2 H_5$) , au cours de la neutralisation de l'excès d'acide.

Cette dernière expérience ne peut donc nous apporter de confirmation des conclusions formulées plus haut.

L'acide quinique



à qui l'accumulation de fonctions alcooliques secondaires confère une grande solubilité dans l'eau, se comporte comme l'acide tartrique. Si l'on ne tient pas compte de l'OH tertiaire, non formylable à chaud, on a :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	H COOH fixé/mol.	% formylation app.
0, 2050	0,825	27,5%

Les acides-alcools rencontrés jusqu'ici ne comportaient que des OH secondaires. L'acide pantothénique :

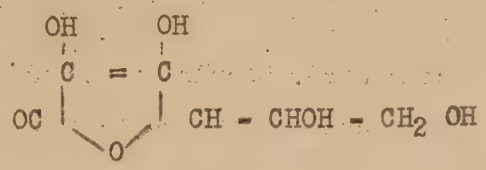
$$CH_2\ OH - C(CH_3)_2 - CHOH - CONH - CH_2 - CH_2 - COOH$$

possède à la fois les deux groupements CHOH et CH_2 OH. L'ester formique, hydrosoluble, est hydrolysé :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation appar.
pantothénate de Ca	0,1567	1,82 (donc 0,91 pour 1 mol. d'acide)	45,5%

L'acide ascorbique



ne possède pas de COOH, malgré son acidité titrable ; certains auteurs le rattachent aux glucides, avec lesquels il fera ici la transition.

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé s/ mol.	% formyl. apparente
acide ascorbique	0,2012	0,782	39,1%

Comme l'acide tartrique et l'acide citrique, l'acide ascorbique, malgré l'absence de COOH, donne avec le mélange anhydride acétique-pyridine, une coloration intense : ici, brun-rouge foncé. Il est donc impossible de comparer à la formylation la méthode d'acétylation pyridinée. On retrouve ainsi, là encore, l'influence de multiples OH.

2 - Glucides Citons, pour mémoire, les chiffres obtenus avec quelques glucides :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation apparente
glucose CH_2 OH - CH - $(CHOH)_3$ - CHOH └──── O ────┘	0,2034	0,77	15,4%
mannose - id -	0,2012	0,72	14,4% coloration jaune due à l'impureté du glucide
galactose - id	0,2026	0,772	15,45%
xylose CH_2 OH - OH $(CHOH)_2$ - CHOH └──── O ────┘	0,2018	0,54	13,5% color. jaune prod. impur
rhamnose CH_3 - CHOH - CH $(CHOH)_2$ - CHOH └──── O ────┘	0,2039	0,38	9,5% (id.)
lévulose CH_2 - $(CHOH)_3$ - C - OH - CH_2 OH └──── O ────┘	0,2039	0,66	13,2% color. brune

Les 3 aldohexoses fournissent des résultats très voisins (15% environ): leurs vitesses d'estérification et d'hydrolyse sont donc indépendantes de leur constitution stéréochimique. Par contre, ils sont différent solubles, à froid, dans H COOH concentré. L'ordre de solubilité décroissante est :

mannose (très soluble) > glucose > galactose

Tous sont très solubles à chaud.

Signalons que l'acétylation pyridinée donne, avec les sucres, une estérification quantitative, d'après certains auteurs (Peterson et West et Rabaté), incomplète selon d'autres.

L'amidon se solubilise lentement, mais totalement, dans H COOH, au B.M. Le mélange brunit légèrement, mais on n'observe aucune décomposition de l'acide formique. La dilution par de l'eau glacée provoque l'apparition d'un précipité qui reste en suspension (l'amidon n'est donc pas complètement hydrolysé). Nous avons essayé de le séparer par filtration, mais il se dissout assez rapidement au cours du lavage. Comme dans le cas des sucres, le virage est très fuyant :

$0^g,4982 \longrightarrow 0,643$ H COOH fixé par unité d'hexose

3 - Amino-alcools Les premiers termes de cette série, mono-, di- et triéthanolamine :

$NH_2 - CH_2\ CH_2\ OH$ $NH \begin{cases} CH_2 - CH_2\ OH \\ CH_2 - CH_2\ OH \end{cases}$ $N \begin{cases} CH_2 - CH_2\ OH \\ CH_2 - CH_2\ OH \\ CH_2 - CH_2\ OH \end{cases}$

donnent, après 2 heures au B.M. les résultats ci-dessous :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/ molécule	% formylation apparente
colamine	0,2005	1,13	113% ou 56,5%
diethanolamine	0,2073	1,47	73,5% ou 49%
triéthanolamine	0,1920	1,63	54,3% ou 40,7%

Le chiffre obtenu avec la colamine montre que l'acide formique ne réagit pas seulement sur les fonctions alcooliques, mais aussi sur le NH_2 et peut-être aussi sur NH. Il resterait à savoir quelle part revient à l'estérification et quelle autre à l'amidification. Il est classique, toutefois, que dans une substance aminée-hydroxylée l'N est acylé avant l'OH (Cramer).

Le N.formyl.2 amino-éthanol HCO - NH - CH_2 - CH_2 OH a été préparé par Wenker avec un assez bon rendement, par simple chauffage à ébullition du mélange équimoléculaire d'acide et d'alcool.

L'acétylation pyridinée de ces mêmes substances montre également un déficit qui, ici, n'est pas imputable à l'hydrolyse :

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

	prise d'essai	CH_3 COOH fixé/ molécule	% formylation
colamine	0,2182	1,49	74,5%
diéthanolamine	0,2210	2	66,6%
triéthanolamine (2 h. à 100°)	0,207	2,86	71,5%

Dans le cas de la méthylglucamine, $NH_2 - CH_2 - CH\ (CHOH)_3 - CHOH$ (O), un raisonnement par analogie conduirait à penser que le groupement aminé réagit de façon à peu près totale avec H COOH . On a, en effet :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	H COOH fixé/molécule
0,2032	1,60

Si l'amidification est complète, le taux de formylation apparente des 4 OH restant devient : 15%, valeur parfaitement comparable à celles trouvées pour les hexoses.

La priorité de la réaction à l'N semble, en outre, confirmée par les expériences sur l'éphédrine et sur le sympathol.

Le chlorhydrate d'éphédrine :

$$C_6H_5 - CHOH - CH \begin{cases} CH_3 \\ NH - CH_3 \end{cases}, ClH$$

ne donne lieu apparemment à aucune fixation d'acide formique, après 2 heures au B.M. : le titrage ne présente pas de différence notable avec le témoin (0 cc 05 de OH Na N seulement, en excès sur le témoin, pour une prise d'essai de 200 mg environ). On ne peut incriminer la présence de ClH, le chlorhydrate étant à peine acide à la phénolphtaléine en milieu aqueux (légère acidité qui expliquerait l'écart de 0 cc 05). Il reste à supposer que la formylation s'effectue sur le groupement NH, en restituant ainsi l'acidité titrable de ClH.

Il est facile de le démontrer en utilisant l'éphédrine base, au lieu du chlorhydrate : le titrage peut se faire en milieu aqueux. La fixation d'H COOH ainsi révélée est due à la formation d'amide ou de sel ; comme le passage en milieu alcoolique ne modifie pas le virage, c'est bien d'un dérivé N-formylé qu'il s'agit. On a ainsi :

éphédrine : 0 g, 2146 ⟶ 94% formylation

0 ,1905 ⟶ 97%

Il en est de même pour le sympathol :

$$HO - C_6H_4 - CHOH - CH_2 - NH - CH_3$$

En titrant en milieu aqueux, on trouve une différence de chute de burette correspondant à une formylation presque totale :

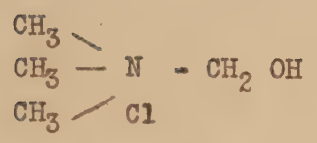
0 g, 2140 ⟶ 98% formylation.

En effet, nous sommes partis de la base. L'écart n'est pas dû à la salification, le virage n'étant pas déplacé par addition d'alcool, qui mettrait en évidence l'acidité d'un formiate éventuel. Là encore, il y a formylation sur l'N.

Avec l'adrénaline, dont la formule ne diffère de celle du sympathol que par la présence de 2 OH phénoliques augmentant considérablement l'oxydabilité, le titrage est alors impossible : l'afflux de soude N, surtout en milieu alcoolique, provoque un brunissement qui masque le virage.

Ces déterminations ne présentent d'ailleurs, pour ces substances, qu'un intérêt théorique et ne peuvent être utilisées en vue de leur dosage.

On peut ainsi conclure que la présence d'un groupement aminé gêne l'estérification des OH voisins - ou accélère nettement l'hydrolyse des esters, s'il s'en forme. Cette dernière interprétation semble être à retenir dans le cas d'un alcool-amine tertiaire, comme la choline (chlorure) :



Ewins (b) a préparé, entre autres esters, la formyl-choline par simple ébullition à reflux du mélange d'acide formique et de chlorure de choline pendant 3 heures.

L'étude quantitative de la réaction nous a donné :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. apparente
0,2210	13,5%

ce qui est un chiffre très faible, même en comparaison avec les alcools aliphatiques simples. La choline étant une base assez forte, le chlorhydrate est neutre à la phénolphtaléine, donc sans intervention dans le titrage. Quant au virage, il est très instable : l'hydrolyse semble très rapide. Elle est à rapprocher de la sensibilité à l'hydrolyse de l'acétylcholine.

L'acétylation pyridinée, cependant, montre une réaction totale, sans que le titrage ne soit grandement gêné par une hydrolyse de l'ester. Sur un échantillon contenant 4,2% d'eau, on trouve en effet :

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

prise d'essai	% acétylation
0,2228	95,1%

Nous n'avons pu étendre notre expérimentation aux alcaloïdes à fonction alcoolique (morphine, quinine), soit en raison de leur nature phénolique (morphine), entraînant une oxydabilité qui se traduit par un brunissement au titrage - soit à cause de la difficulté créée par la présence de 2 N basiques (quinine).

Signalons seulement que la formyl-morphine $C_{17} H_{18} NO_2 - O - COH$ a fait l'objet d'un brevet de H. Hoerlein, qui en donne le mode de préparation et les caractères physiques.

Troisième Partie

AMIDIFICATION PAR L'ACIDE FORMIQUE

Nous venons d'envisager, avec les amino-alcools, la possibilité de fixation d'acide formique sur les fonctions $- NH_2$ et $= NH$: la facilité de création d'amides formiques est classique, tant avec les amines secondaires qu'avec les amines primaires. On sait aussi que ces amides sont hydrolysables.

L'équilibre amidification-hydrolyse est soumis aux mêmes lois générales que l'estérification. La vitesse d'hydrolyse des amides est parallèle à leur vitesse de formation. Elle est plus grande pour les amines primaires que pour les amines secondaires. D'autre part, elle décroît nettement des amides formiques aux amides acétiques et continue à diminuer quand le PM de l'acide organique augmente (Davis-Calvet).

Quant aux amines tertiaires, dont le caractère basique est plus ou moins marqué, elles ne donnent avec les acides minéraux ou organiques que des sels plus ou moins dissociés ou hydrolysés :

$$\equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{OH} + H\,COOH \longrightarrow \equiv \overset{+}{N} - \overset{-}{O}COH + OH_2$$

Les amines primaires et secondaires fournissent également des sels minéraux et organiques à usage courant. Dans le cas des acides organiques, la salification peut être difficile à différencier de la formation d'amide par un simple t trage acidimétrique de l'excès d'acide. Nous verrons, en étudiant successivement les amines aliphatiques et cycliques, que le problème, dont la solution dépend de la constante de dissociation de l'amine, prend une importance très inégale dans les deux séries.

A - AMINES PRIMAIRES

1 - AMINES ALIPHATIQUES

Les amines primaires (et secondaires) aliphatiques sont généralement des bases assez fortes, plus dissociées en solution aqueuse que l'ammoniaque. Voici, en effet, quelques valeurs de constantes de dissociation (d'Ans et Lax, p.845-846) :

NH_3			$K = 2,3 \cdot 10^{-5}$
Méthylamines	primaire,	$CH_3\,NH_2$	$K = 43,8 \cdot 10^{-5}$
	secondaire,	$(CH_3)_2\,NH$	$K = 52 \cdot 10^{-5}$
	tertiaire,	$(CH_3)_3\,N$	$K = 5,45 \cdot 10^{-5}$

Ethylamines
- primaire, $C_2H_5NH_2$ ..... $K = 34 . 10^{-5}$
- secondaire, $(C_2H_5)_2NH$ ..... $K = 96 . 10^{-5}$
- tertiaire, $(C_2H_5)_3N$ ..... $K = 56,5 . 10^{-5}$

Les chiffres varient peu avec le PM.

Toutes ces substances sont donc nettement alcalines à la phénolphtaléine, aussi bien en solution alcoolique qu'en solution aqueuse. Par conséquent, si l'on formyle une amine primaire (ou secondaire) aliphatique, le titrage ne pourra révéler, s'il s'est formé un amide ou seulement un sel, puisque dans le deuxième cas l'acide formique engagé sera sans influence sur l'indicateur.

Il est donc inutile d'étudier la formylation de cette série d'amines dans les conditions opératoires habituelles. En outre, les premiers termes de la série sont des gaz ou des liquides à bas P.Eb., peu faciles à manipuler. D'ailleurs, on ne peut songer à faire ici, de la formylation, une méthode de dosage plus avantageuse que la simple alcalimétrie.

Le cas des polyamines aliphatiques, que nous envisageons dès maintenant, mérite d'être cité : en effet, la proximité de 2 NH2 exerce une action inhibitrice sur le caractère basique et fait des diamines des bases légèrement plus faibles, en général, que les monoamines correspondantes.

Cette inhibition est d'autant plus marquée que les fonctions NH_2 sont plus rapprochées. Elle diminue ainsi quand le PM augmente :

éthylène-diamine $H_2N - CH_2 - CH_2 - NH_2$: $K = 8,5 . 10^{-5}$

tétraméthylène-diamine (putrescine), $H_2N(CH_2)_4 - NH_2$: $K = 51 . 10^{-5}$

pentaméthylène-diamine (cadavérine) $H_2N(CH_2)_5 - NH_2$: $K = 73 . 10^{-5}$

Mais on voit que la constante de dissociation de l'éthylène-diamine est encore assez élevée pour rendre cette amine alcaline à la phénolphtaléine.

On peut d'ailleurs calculer le pH d'une solution d'éthylène-diamine, comme de toute autre base, à une concentration donnée. L'éthylène-diamine étant une base faible, l'erreur est minime si l'on se contente d'utiliser la formule simplifiée :

$$[OH^-] = \sqrt{k\,b}$$

qui ne tient pas compte du coefficient de dissociation et où :

k = constante de dissociation,
b = concentration (molécules/litres).

Lorsque, après formylation, on a neutralisé la totalité de l'acide formique en excès, la première goutte de soude N (≈ 0 cc,02) libérera, aux dépens du formiate d'éthylène-diamine, une quantité de base suffisante pour créer une réaction alcaline à la phtaléine, soit environ 0 mg,6. Le volume de la solution à titrer étant alors voisin de 100 cc, on a :

$$b = 1 . 10^{-4}$$

Si l'on ne tient pas compte des substances neutres dissoutes (formiate de soude, sel ou amide formique de l'éthylène-diamine), on peut écrire :

$$[OH^-] = \sqrt{k\,b} = \sqrt{8,5 \,.\, 10^{-9}}$$

$$p\,OH = -\frac{1}{2} \log (8,5 \,.\, 10^{-9}) = -\frac{1}{2} (\log 8,5 - 9)$$

$$= 4,03$$

$$pH = 14 - 4,03 = \underline{9,97}$$

ce qui suffit à faire virer la phénolphtaléine (pH 8 à 10).

L'acide formique salifié se comportera donc comme s'il était engagé sous forme d'amide.

2 - AMINES DE LA SERIE CYCLIQUE

L'introduction d'un noyau aromatique dans la molécule d'une amine en abaisse considérablement la constante de dissociation. Cette action est d'autant plus intense que le cycle est plus proche de la fonction NH_2, si tous deux sont séparés par une chaîne. Elle atteint son maximum quand le NH_2 est directement rattaché au noyau.

benzylamine $C_6H_5\,CH_2\,NH_2$: $K = 2,35 \,.\, 10^{-5}$

aniline $C_6H_5\,NH_2$: $K = 3,8 \,.\, 10^{-10}$

α. naphtylamine (D'Ans et Lax, p. 845) : $K = 0,8 \,.\, 10^{-10}$

a) NH^2 rattaché au noyau par l'intermédiaire d'une chaîne

La benzylamine, dont la constante de dissociation est très voisine de celle de l'ammoniaque, est comme celle-ci alcaline à la phénolphtaléine en solution aqueuse, mais neutre à ce réactif en solution dans l'alcool fort (95°). Les sels de benzylamine et d'un acide assez fort -comme ceux d'NH_4 - seront donc neutres en milieu aqueux et titrables acidimétriquement en milieu fortement alcoolique.

La formylation de la benzylamine, au B.M. bouillant, donne, après titrage en solution aqueuse :

Formylation à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps	% formyl. app.
0,2113	1 heure	82,3%
0,2018	1 -	83,8%
0,1918	2 -	84%

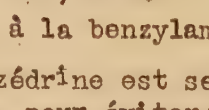
Dans tous les cas, l'addition d'alcool neutralisé après titrage recule nettement le virage, ce qui n'a pas lieu avec le titrage témoin. Cette constatation semble indiquer qu'il ne se forme pas d'amide, mais seulement un formiate.

Mais il est nécessaire de s'assurer que la benzylformamide : $C_6H_5 - CH_2 - NH - COH$, ne possède pas de réaction acide par son groupement $- \underline{NH} - CO - R$, réaction que révélerait le passage en milieu alcoolique.

Nous avons donc préparé une petite quantité de benzylformamide, en faisant bouillir à reflux pendant 1 heure 2 g. de benzylamine et 20 cc d'acide formique concentré. Celui-ci est ensuite chassé en grande partie par distillation sous pression ordinaire et, finalement, par un séjour sous vide en présence de potasse. Le liquide jaune ambré obtenu est distillé sous pression ordinaire : on recueille d'abord un peu d'eau et d'acide formique, puis un liquide huileux incolore passant aux environs de 200° et cristallisant facilement par refroidissement : ces cristaux de benzylformamide fondent à 52°, au bloc Maquenne. Ils possèdent une légère odeur de carbylamine par suite de la formation partielle de benzylcarbylamine $C_6H_5 - CH_2 - N \equiv C$, liquide, par deshydratation au cours de la distillation.

Il est facile de constater que le benzylformamide est neutre en solution alcoolique. C'est donc seulement le formiate de benzylamine qui est respondable de la rétrogradation du virage sous l'action de l'alcool.

D'autre part, dans une autre expérience, après formylation de 200 mg environ de benzylamine, 2 heures au B.M., le contenu du tube à essai fut directement neutralisé par 10 cc de soude à 50% (de lessive), en refroidissant énergiquement. Le mélange, devenu alcalin et trouble, fut agité avec de l'éther qui, séparé, séché et évaporé, laissa un résidu liquide formé en grande partie de benzylamine (réaction alcaline, précipitation par le sel de Reinecke), avec quelques cristaux de benzylformamide sur le pourtour de la capsule. Il y a donc amidification partielle, mais très incomplète, dans les conditions opératoires observées. L'hydrolyse de l'amide ne se fait pas assez rapidement pour suffire à expliquer ce résultat.

<u>La Benzédrine</u> (sulfate ou ortédrine), $\left[C_6H_5 - CH_2 - \underset{NH_2}{CH} - CH_3 \right]_2 - SO_4H_2$, la <u>tyramine</u> (chlorhydrate), $HO - C_6H_4 - CH_2 - CH_2 NH_2, ClH$, et <u>l'histamine</u> (bichlorhydrate)  $- CH_2 - CH_2 - NH_2, ClH$, constituent des exemples analogues à la benzylamine.

Le sulfate de benzédrine est sensiblement neutre à la phtaléine, en solution aqueuse. Mais, pour éviter toute interférence due à SO_4H_2, nous avons préféré utiliser la base, sans avoir à l'extraire, en ajoutant seulement dans le tube à essai la quantité théorique de baryte anhydre pour la libérer. On a ainsi :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,1975	83,8%

Le chlorhydrate de tyramine, légèrement acide en milieu aqueux, est titrable par la soude dans l'alcool fort. Dans les mêmes conditions que pour l'ortédrine, on obtient :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0, 2004	81,5%
0, 1911	83,5%

Le bichlorhydrate d'histamine, au contraire, est titrable en milieu aqueux : par comparaison avec la tyramine, c'est le ClH,NH qui est acide dans ces conditions. Il suffit alors d'ajouter le poids de baryte nécessaire pour saturer le ClH, NH_2 . On a :

Formylation à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps	% formyl. app.
0,1990	2 heures	82%
0,1920	-	81,6%
0,1874	1 -	82,5%

Tous ces chiffres sont dépourvus d'application pratique : nous les avons cependant mentionnés pour les comparer plus loin à ceux obtenus avec la tyrosine et l'histidine, acides aminés correspondant respectivement à la tyramine et à l'histamine.

Dans tous ces exemples, le passage en milieu alcoolique amène une rétrogradation du virage, indiquant la présence - en quantité non négligeable - de formiate d'amine. Mais, malgré la formation forcément quantitative du sel d'amine, on ne parvient jamais à un taux de 100% : c'est que, de même qu'une solution aqueuse de formiate d'NH_4 est acide à la phtaléine, de même les formiates d'amines comme la benzylamine, plus hydrolysés que leurs sels d'acides minéraux, sont légèrement acides en solution dans l'eau.

b) NH_2 directement fixé sur le noyau

Les amines aromatiques proprement dites (aniline et homologues) constituent des exemples moins complexes : leurs constantes de dissociation très basses les rend inactives sur le virage de la phénolphtaléine. Le titrage en milieu aqueux après formylation - qui n'est d'ailleurs pas modifié par l'alcool - suffira donc à démontrer, s'il y a eu ou non amidification.

Tobias a montré la facilité avec laquelle s'obtiennent les formiamides aromatiques, par simple chauffage 15 minutes à ébullition des quantités théoriques d'amine et d'acide. Le rendement est de 90% pour la formanilide. Tobias a également préparé les amides des o· et p.toluidine, des naphtylamines et de la phénylène-diamine.

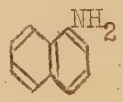
Voici les chiffres calculés d'après nos essais sur l'aniline et la para-toluidine (anhydre) :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. appar.
aniline	0,2107	86,3%
p. toluidine CH_3 NH_2	0,2115	84,5%

Dans ces deux exemples, la solubilité dans l'eau après réaction est totale. Au contraire, la formyl-naphtylamide est insoluble dans l'eau et précipite dès que le contenu du tube à essai est dilué. Son hydrolyse pendant le titrage est ainsi bien plus faible et le taux de formylation apparente plus élevé :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. app.
α, naphtylamine 	0,2110	93%

C'est donc l'hydrolyse au titrage qui est cause du déficit constaté pour l'aniline et la toluidine : la formanilide, en effet, s'hydrolyse assez facilement, bien plus vite que l'acétanilide par exemple (Davis).

Dans la série aromatique, comme dans la série aliphatique, les polyamines sont moins basiques que les mono amines correspondantes. Ce phénomène est d'autant plus net que les NH_2 sont plus proches. Ainsi :

ortho-phénylène-diamine $K = 3,2 \cdot 10^{-10}$

méta - " " $K = 7,6 \cdot 10^{-10}$

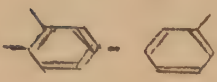
para - " " $K = 123 \cdot 10^{-10}$

La formylation de la para-phénylène-diamine H_2N - - NH_2 donne :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	H COOH fixé/mol.	% formyl. app.
0,2090	1,78	89%

La benzidine, H_2N NH_2 et l'o.tolidine ,

H_2N  NH_2 , possèdent des dérivés formylés insolubles dans l'eau. Leurs taux de réaction sont plus élevés :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	H COOH fixé/mol.	% formyl. appar.
benzidine	0,2036	1,98	99%
o. tolidine	0,2076	1,90	95%

La phénylhydrazine, $C_6H_5 - NH - NH_2$, donne également un dérivé diformylé, hydrosoluble :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	H COOH fixé/mol.	% formyl. appar.
0,1903	1,74	87%

B - AMINES SECONDAIRES

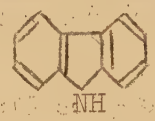
1 - AMINES ALIPHATIQUES Comme nous l'avons vu pour les amines primaires, les amines secondaires aliphatiques ne peuvent se prêter à une étude de la formylation dans les conditions expérimentales habituelles : nous ne pourrions distinguer l'amidification de la salification, en raison du caractère basique de ces amines. Les amines secondaires sont même, en général, plus fortement dissociées que leurs homologues primaires.

2 - AMINES CYCLIQUES Nous avons vu, avec la phénylhydrazine, qu'une amine secondaire pouvait fixer une molécule d'H COOH. Nous l'avons vérifié, en effet, avec la diphénylamine, $C_6H_5 - NH - C_6H_5$, dont le dérivé formylé est peu soluble dans l'eau :

Formylation à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	temps	% formyl. app.
0,1894	1 heure	92%
0,1951	2 -	95,5%
0,2033	2 -	93,8%

Au groupe des amines cycliques secondaires appartiennent également les amines hétérocycliques où le groupement NH fait partie du noyau. Le carbazol en est un exemple, assez voisin de la diphénylamine :



Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,1792	99,8%

Le mélange réactionnel brunit légèrement : la dissolution du carbazol dans l'acide formique est difficile. Le dérivé formamidé précipite en partie par refroidissement du tube et en totalité après dilution. L'hydrolyse est donc nulle.

La pipérazine possède 2 NH cycliques. On utilise généralement son hydrate, à 6 OH_2 :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	H COOH fixé/molécule	% formyl. app.
0,2136	1,41	70,5%

Le dérivé formylé, hydrosoluble, semble assez fortement hydrolysé (le virage est d'ailleurs fuyant et imprécis). Mais il est possible que l'eau d'hydratation de la pipérazine empêche la réaction d'être complète.

AMINES A FONCTIONS MIXTES

1 - Amino-alcools

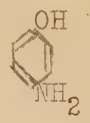
Nous en avons étudié quelques exemples avec les alcools. Les expériences sur la mono-éthanolamine, la diéthanolamine, la méthyl-glucamine, mettent en évidence une fixation d'acide formique sur les fonctions NH_2 ou NH ; mais les chiffres obtenus ne permettent pas de vérifier si l'amidification est complète, ni si l'hydrolyse de l'amide est plus ou moins rapide que celle de l'ester.

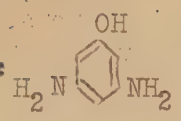
Les conclusions tirées des exemples de l'éphédrine et du sympathol rentrent dans le cadre des données classiques, selon lesquelles la réaction à l'N l'emporte sur l'estérification de l'OH, comme nous l'avons vu.

2 - Amino-phénols

Deux amino-phénols ont été soumis à l'action de l'acide formique à 99,5%, 1 heure au B.M. bouillant :

- le para-aminophénol



- le méta-diaminophénol : 

Ces substances sont rarement incolores à l'état de base : la lumière les teinte rapidement en brun-violet. Cette coloration initiale s'intensifie pendant le chauffage avec l'acide formique et lorsqu'on reprend le tout par l'eau, on a une solution brun-rouge. Ce brunissement devenant encore plus prononcé par addition de soude N, on conçoit qu'il est impossible d'observer le virage d'un indicateur coloré.

Un titrage approximatif, à l'aide d'un indicateur externe, met en évidence un écart de chute de burette avec le témoin ; il se fait donc un dérivé formylé à l'N, mais nous devons nous contenter d'une affirmation qualitative.

L'obtention de formamido-phénols est classique. On sait de même que les acides réagissent sur le NH_2 de préférence à l'OH phénolique. Nous retrouverons d'ailleurs plus loin des exemples d'amino-phénols plus accessibles. De toutes façons, la formylation ne peut ici servir de méthode de dosage.

3 - Amino-acides Les acides aminés constituent un groupe particulièrement important de substances aminées possédant d'autres groupes fonctionnels. Plusieurs auteurs ont étudié l'acylation sur leur NH_2 , et surtout la formylation, l'acétylation et la benzoylation . Cette réaction est pariculièrement intéressante dans le cas des acides aminés naturels, dont elle peut permettre de dédoubler des isomères optiques : c'est la méthode utilisée par Fischer et Warburg.

Après avoir remarqué que le simple chauffage de l'acide aminé avec 3 fois son poids d'acide formique ne permet pas d'atteindre un rendement très élevé (55-60%), en raison de la quantité d'eau formée, les auteurs proposent une technique assez longue parvenant à un rendement de 80% : l'acide aminé, anhydre, est chauffé avec 1,5 fois son poids d'acide formique très concentré, 3 heures au B.M. Puis on évapore sous pression réduite l'acide formique non utilisé et l'eau formée dans la réaction. Le résidu est de nouveau traité par l'acide formique, à chaud, et de nouveau séparé de l'excès d'acide par distillation. Finalement, on précipite le dérivé formylé, qu'on lave à l'eau glacée et sèche sous vide. Fischer et Warburg ont ainsi obtenu la formyl-leucine et le formyl-glycocolle.

Mais la réaction est encore incomplète et, selon Steiger, équilibrée par l'eau libérée. Steiger obtient un rendement à peu près théorique en opérant avec un gros excès d'acide formique (6 fois le poids d'acide aminé) et en éliminant l'eau continuellement par entraînement avec du toluène.

Récemment, Kolb et Tpennies ont étudié les taux d'acétylation et de formylation de 12 acides aminés, mais dans des conditions très différentes de celles que nous avons choisies. Ces auteurs opèrent la formylation à température ordinaire, par le mélange H COOH- anhydride acétique. Le cours de ces réactions est suivi par titrage avec une solution de $Cl\,O_4\,H$ dans $CH_3\,COOH$, dosant l'abaissement de la basicité des groupes aminés dû à l'acylation.

Dans nos essais, nous distinguerons, comme pour les amines, deux catégories d'acides aminés, selon que le groupement NH_2 est attaché :

- à une chaîne;
- ou directement à un noyau.

a) Fonction NH_2 en chaîne C'est le cas des acides aminés naturels, dont le NH_2 et le COOH sont portés par le même atome de C. Etant donné leur solubilité dans l'eau - surtout en milieu acide (ou alcalin) - même après formylation, il ne peut être question de les séparer de la solution à titrer. On doit donc tenir compte de leur acidité. On sait que les amino-acides ne sont pas titrables en milieu aqueux : il faut, soit opérer en milieu fortement alcoolique en présence de thymolphtaléine, soit employer la méthode au formol, de Sörensen.

Mais si le NH_2 se trouve bloqué par amidification, de même qu'il l'est par l'action du formol, le COOH devient alors titrable, en solution aqueuse : si la formylation était complète, elle permettrait un dosage des acides aminés comparable à la formol-titration.

En réalité, après virage de la phtaléine, l'addition de formol neutralisé provoque l'apparition d'une nouvelle acidité : il reste donc encore des NH_2 libres. Après dilution du contenu des tubes à essai, on se trouve ainsi en présence d'une solution renfermant :

- de l'acide formique libre, en excès ;
- de l'acide aminé formylé, dosable, en quantité équivalente à l'H COOH disparu ;
- de l'acide aminé non modifié.

Comme il est nécessaire de pouvoir évaluer l'acidité totale, on opèrera :

- soit en milieu alcoolique assez fort, en reprenant le mélange réactionnel par de l'alcool à 95° neutre ;
- soit, de préférence, en ajoutant du formol neutralisé, après le premier virage de la phénolphtaléine, en milieu aqueux. On observera un deuxième virage, le seul à retenir.

Voici les taux de formylation apparente du glycocolle, NH_2-CH_2-COOH, en fonction des temps de réaction :

Formylation à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	temps	% formyl. appar.
titrage en milieu alcoolique	0,2024	1 heure	31,9%
	0,2088	3 -	60%
titrage au formol	0,203	1 -	28,2%
	0,215	1 -	32%
	0,2065	2 -	46%
	0,205	3 -	59%
	0,1733	6 -	67%
	0,2300	6 -	68,8%

et, en fonction des prises d'essai :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,1017	27,7%
0,2208	43,5%
0,3041	48,6%
0,5102	58 %

Une telle évolution indique qu'un trop grand excès d'acide formique concentré est nuisible, ce qui peut paraître paradoxal.

Les autres amino-acides conduisent à des résultats généralement inférieurs :

Formylation à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	temps	% formyl. app.
tyrosine $HO - C_6H_4 - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$	0,1965 0,2075 0,2921	1 heure 2 - 2 -	19,9% 37 % 40,9%
tryptophane $C_8H_6N - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$	0,1920	1 heure (color. brune)	20,2%
histidine (monochlorhydrate) $C_3H_3N_2 - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$ $ClH . 1 OH_2$	0,1933 0,1953 0,1957	1 heure 2 heures 3 -	60,7% 69,2% 75%
méthionine $CH_3 - S - CH_2 - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$	0,2000 0,2110 0,1998	1 heure 1 - 2 heures	20,8% 24,7% 38%
cystéine (chlorhydrate) $HS - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$	0,1985	1 heure	50,5%
asparagine $H_2N - OC - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$ $10 H_2$	0,2121 0,2100 0,1751 0,2048 0,2995	1 heure 1 - 2 heures 2 - 2 -	21,9% 21,4% 18,5% 21% 23,3%
ac. glutamique (chlorhydrate) $HOOC - CH_2 - CH_2 - CH(NH_2)(COOH)$, ClH	0,1955 0,2107	1 heure 2 heures	18,8% 28,7%

On peut faire sur ces expériences un certain nombre de remarques :

1) Tout d'abord, les acides aminés étudiés sont tous facilement solubles, au moins à chaud, dans l'acide formique concentré (l'acide glutamique est le moins soluble : 300 mg sont incomplètement dissous dans 2 cc d'H COOH, au B.M. bouillant). La plupart réagissent sans coloration, même après plusieurs heures : l'asparagine entraîne seulement un léger brunissement et le tryptophane, dont la molécule est particulièrement fragile, colore assez fortement le mélange en brun.

2) Quand l'acide aminé est utilisé sous forme de chlorhydrate, il faut, bien entendu, tenir compte de l'acidité du ClH, entièrement titrable en milieu aqueux.

3) Les chiffres obtenus sont, dans l'ensemble assez voisins, sauf pour l'histidine et la cystéine. La cystéine donne un chiffre élevé, assez difficilement explicable a priori : peut-être le groupement SH apporte-t-il des perturbations, comme l'ont déjà signalé Kolb et Toennies. Quant à l'histidine, l'excès par rapport à la plupart des autres amino-acides est sans doute dû à la présence du NH nucléaire.

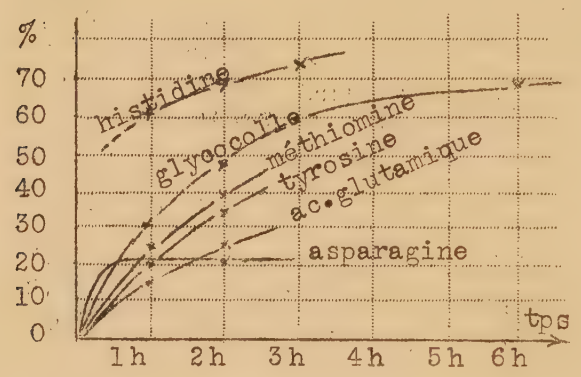


Fig.23

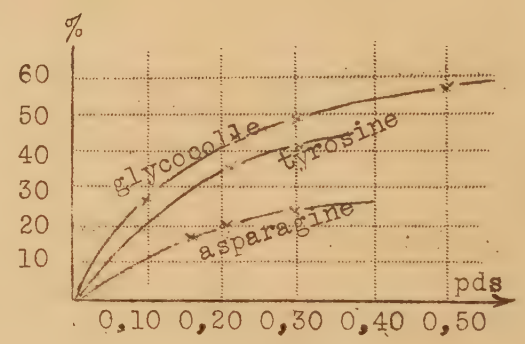


Fig.24

Les courbes représentatives de l'ensemble des résultats, en fonction des temps de réaction d'une part, des prises d'essai d'autre part, montrent une évolution analogue dans tous les cas (fig. 23 et 24).

Il serait intéressant, pour se faire une idée de l'influence possible du COOH sur la formylation, de comparer les chiffres calculés pour l'histidine et la tyrosine à ceux de l'histamine et de la tyramine.

Après 2 heures de formylation

tyrosine	: 37%	tyramine	82%
histidine	: 69,2%	histamine	82%

Dans le cas des acides aminés, il s'agit bien du taux de formation d'amide : le fait qu'on ne retrouve pas, pour les amines décarboxylées, la différence notée pour les amino-acides prouve bien une fois de plus que les valeurs relatives aux amines ne représentent qu'une salification. Si l'on connaissait les pourcentages de formamido-tyramine et histamine, il est probable qu'ils représenteraient un écart analogue.

La comparaison des résultats obtenus avec les acides aminés mono- et dicarboxylés (y compris l'asparagine) semble exclure tout rôle inhibiteur du -COOH .

b) Fonction amine cyclique La présence d'un COOH, apparemment sans influence chez les amino-acides aliphatiques, exerce, en série cyclique, une action indirecte sur la formylation, en modifiant les caractères de solubilité des dérivés formylés . Voici quelques résultats relatifs aux composés para-amino-benzoïques :

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. appar.
ac. para-amino-benzoïque $H_2N-C_6H_4-COOH$	0,1988 0,2027	100% 100%
ac. ortho-amino-benzoïque (anthranilique) $C_6H_4(COOH)(NH_2)$	0,2100 0,2014	99% 99,2%
anesthésine (p. amino-benzoate d'éthyle)	0,2108 0,2185	94% 92,2%
scuroforme (p. amino-benzoate de butyle)	0.2085 0,1920	95% 95.2%
novocaïne (chlorhydrate de p. amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol) $H_2N-C_6H_4-CO-O-CH_2-CH_2N(C_2H_5)_2$ ClH	0,2113	90,5%

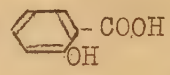
L'acide p. amino-benzoïque, soluble à froid dans l'acide formique concentré, donne rapidement, à chaud, un dérivé formylé insoluble dans l'acide formique, d'où il précipite presque intégralement même au B.M. Le dérivé formylé de l'acide anthranilique ne cristallise dans l'acide formique qu'à froid. Les acides ortho- et para-formamidobenzoïques ont été préparés et décrits respectivement par Von Meyer et Bellmann, et par Zehra.

Tous deux sont presque complètement insolubles quand on reprend le contenu du tube à essai par l'eau glacée : aussi n'observe-t-on aucune hydrolyse. L'acide formamido-benzoïque se dissout seulement vers la fin du titrage, assez facilement pour englober son acidité entièrement dans le calcul final. Malheureusement, son insolubilité dans l'eau, en présence d'H COOH, n'est pas assez totale - aussi bien pour le composé ortho que pour le para - pour le séparer par filtration et le peser après séchage, ou titrer sur le filtrat.

Les esters éthylique et butylique, au contraire, sont solubles dans l'acide formique suffisamment concentré, même à froid ; ils ne précipitent, plus ou moins, que par dilution notable. Leur hydrolyse consécutive empêche le dosage d'être quantitatif.

Quant au dérivé formylé de la novocaïne, il reste entièrement soluble dans l'eau, qui l'hydrolyse assez facilement. Dans ce dernier exemple, , bien qu'on ait affaire à un chlorhydrate, le titrage ne s'en trouve pas modifié : le ClH, en effet, salifie l'N disubstitué, mais laisse le NH_2 libre. On ne doit donc tenir compte que de la très légère acidité de la novocaïne en solution aqueuse, acidité qu'on peut estimer séparément.

Aux acides amino-benzoïques se rattachent les acides amino-oxy-benzoïques et leurs esters, qu'on peut également rapprocher des amino-phénols étudiés plus haut. Ce sont, principalement :

<u>l'acide para-aminosalicylique</u> : H_2N  -COOH
OH

et les <u>orthoformes</u> :

- orthoforme ancien : p. amino-métaoxy-benzoate de méthyle OH
H_2N $COOCH_3$

- orthoforme nouveau : m. amino-paraoxy-benzoate de méthyle NH_2
HO $COOCH_3$

Contrairement à la plupart des amino-phénols, dont le NH_2 compense l'acidité du groupement phénolique, les orthoforme présentent, par leur OH, une réaction acide, évidente en milieu aqueux, titrable seulement dans l'alcool. La même propriété se retrouve chez les dérivés N.formylés : on est donc obligé, après formylation, de se placer en milieu alcoolique assez fort pour titrer l'OH phénolique.

Quant à l'acide para-aminosalicylique, nous l'avons utilisé sous forme de sel de sodium, à 2 molécules d'eau :

H_2N - - COONa , 2 OH_2
OH

dont les solutions aqueuse et alcoolique sont neutres. Mais l'acide paraformamidosalicylique, à l'état libre au moment du titrage, n'est acide , en milieu aqueux, que par son COOH. L'OH phénolique n'intervient qu'en solution alcoolique concentrée.

Cette différence entre l'acide para-aminosalicylique et les orthoformes est due sans doute à l'estérification du COOH dans ces derniers, déséquilibrant ainsi l'édifice électronique entourant le noyau.

Formylation 1 heure à 100° - H COOH à 99,5%

	prise d'essai	% formyl. appar.
orthoforme ancien	0,2070	101%
	0,2080	100%
orthoforme nouveau (titrage dans l'alcool)	0,1970	99%
	0,1935	100%
p.amino-salicylate Na 2 OH_2 (titrage en solution aqueuse)	0,2355	101%
	0,2194	101%

Les résultats s'avèrent donc excellents.

Ce dosage est particulièrement intéressant dans le cas de l'acide p. aminosalicylique et de ses sels. Cependant, dans les médicaments composés : granulés, comprimés enrobés, formes commerciales sous lesquelles ce produit est administré, la méthode de titrage acidimétrique est difficilement réalisable, en raison de la difficulté d'apprécier le virage d'un indicateur dans une solution colorée par les adjuvants médicamenteux.

Mais une autre caractéristique de l'acide P.A.S. est de donner un dérivé N.formylé très insoluble dans l'acide formique, même concentré et chaud, alors que les formyl-orthoformes ne précipitent qu'à froid. On retrouve ici, entre l'acide et l'ester, la même différence que pour l'acide p. amino-benzoïque. Mais les composés phénoliques sont notablement plus insolubles dans l'acide formique. L'acide p. formamidosalicylique l'est suffisamment pour permettre un dosage gravimétrique.

Nous en avons mis au point la technique en expérimentant sur différents échantillons de para-aminosalicylate de Na à 2 H_2O.

Technique : La prise d'essai est dissoute dans un excès d'acide formique concentré, ou à 97,96%. L'acide formique commercial à 80% peut convenir, à condition d'effectuer la dissolution à chaud, car elle est incomplète à froid ; mais l'emploi d'acide plus concentré est préférable pour un dosage. La quantité d'acide à mettre en jeu, dans ce cas, est d'environ 10 fois, en volume, le poids de P.A.S.

On peut laisser la réaction s'effectuer à froid : elle devient totale assez rapidement. Mais il est plus simple de porter le mélange quelques secondes au voisinage de l'ébullition : le dérivé formylé s'insolubilise immédiatement sous forme cristalline. Il importe que tout le sel de Na soit bien dissous avant cette précipitation massive, qui risquerait de le retenir inattaqué. On laisse refroidir pour achever la cristallisation.

On filtre alors sur un G_3 taré, en entraînant et lavant le précipité modérément avec de l'acide formique à 70-80% froid, puis au méthylal ou mieux à l'éther. On sèche 1/2 heure à 100° et on pèse.

On peut laver à l'eau glacée, sans risquer d'hydrolyse appréciable de l'amide, puisque le titrage direct est possible. Mais, lors du séjour à 100°, l'eau qui imbibe le précipité l'hydrolyse partiellement et provoque des pertes d'H COOH. Plutôt que d'avoir à sécher sous vide, il est

plus commode de laver à l'acide formique dilué (70-80%), qui n'a pas cet inconvénient et qu'il est facile de chasser à 100°.

Les résultats sont très satisfaisants :

- p. aminosalicylate de Na 2 OH_2 , Spécia :
  0 g 2116 ⟶ 101% - perte à 100° : 16,43% (théorie : 17,06%)
- p. aminosalycilate de Na 2 OH_2 , Wander :
  0 g 2210 ⟶ 100,3% - perte à 100° : 16,8% (théorie : 17,06%).

Nous avons préparé une quantité plus importante de dérivé formylé, afin d'en étudier les principales propriétés. Nous n'avons pas relevé dans la bibliographie, même récente, de renseignement sur ce corps qui semble ne pas avoir été préparé jusqu'à présent. Zahn a mentionné seulement les propriétés de l'acide ortho-formamido-salicylique. A partir de 50 gr. de p.amino-salicylate de Na . 2 OH_2 et 250 cc d'H COOH 97,5%, nous avons obtenu 43 g. d'acide formamido-salicylique, soit un rendement de 100% (la réaction est possible en chauffant, avec H COOH à 80%; le rendement est excellent).

L'acide formamido-salicylique est une poudre cristalline blanche, insoluble dans l'eau, à peu près insoluble dans l'éther (0,1 °/oo), le chloroforme, le méthylal (0,3 °/oo), même à chaud, peu soluble dans l'alcool à 95° et l'acétone à froid, plus soluble à chaud.

En solution alcoolique, l'OH phénolique est acide. Il donne une coloration rouge-violacé avec Cl_3 Fe.

PF : 290-292° (avec décomposition).

Indice de saponification (en solution aqueuse) : 100,2%.

Dans les exemples précédents, la formylation ne présente guère d'avantage sur une autre méthode gravimétrique proposée par certains auteurs basée sur la précipitation quantitative d'un dérivé bromé. Il est à noter cependant que la technique exposée plus haut garde toute sa valeur en présence d'acide salicylique, qui reste en solution dans l'acide formique.

Mais la formylation prend un nouvel intérêt lorsqu'il s'agit de médicaments composés. Les granulés et les comprimés glutinisés, formes d'administration du P.A.S., peuvent être soumis à l'action de l'acide formique concentré, sans autre inconvénient qu'une coloration plus ou moins prononcée, particulièrement pour le granulé. Il est alors préférable de pulvériser le comprimé ou la prise d'essai de granulé, afin d'assurer une dissolution totale, sans avoir à chauffer. On lave à l'acide dilué et au méthylal : le précipité est peu coloré et ne retient qu'une faible surcharge.

Granulé de p. aminosalicylate Na, Spécia :
0 g, 3317 ⟶ 60,8% , en sel de Na.2 OH_2 (théorie : 60%)

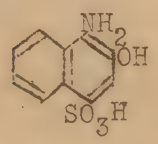
Comprimés de p. aminosalicylate Na, Roussel :
1 comprimé ⟶ 0 g,512 en acide PAS /comp. (théorie : 0,50)
(une mesure d'indice de saponification sur le précipité indique 98% d'acide formamido-salicylique).

L'acétylation pyridinée du P.A.S. agit à la fois sur NH_2 et sur l'OH phénolique. Après 2 heures au B.M., on observe même un début de diacétylation à l'N.

Acétylation pyridinée - 2 heures à 100° (P.A.S. - Na 2 OH_2)

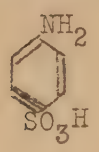
prise d'essai	CH_3 COOH fixé/mol.
0,1882	2,13
0,2605	2,08

Aux amino-acides phénols appartient également l'acide 1 amino- 2 naphtol- 4 sulfonique, bien que sa molécule ne contienne pas de COOH.



Mais ce composé est insoluble dans l'acide formique concentré, même à chaud. D'ailleurs, un titrage direct de l'acide formique en excès est rendu impossible par la coloration brun-violacé qui apparaît sous l'action de la soude N.

Le groupement SO_3 H est sans doute le responsable de l'insolubilité de ce corps dans l'acide formique, car elle se retrouve pour l'acide sulfanilique.

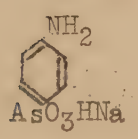


D'autre part, l'acide sulfanilique entraîne une décomposition partielle de l'acide formique, le groupe SO_3 H jouant le rôle d'un oxydant : une pression notable est engendrée dans le tube. Les résultats du titragesont faibles :

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,2060	32%
0,1980	36%

Enfin, l'atoxyl ou p. amino-phénylarsinate de Na possède une structure voisine de celle de l'acide sulfanilique.



Il possède une réaction acide, en solution aqueuse, mais on ne titre pas complètement $AS\ O_3\ H^-$.

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,1930	63%

Aucune décomposition de l'acide formique n'apparaît au cours de la réaction.

4 - Sulfamides

Le groupement - $SO_2\ NH_2$, caractéristique des sulfamides se rencontre seul dans la para-toluène-sulfamide :

$$C_6\ H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2\ NH_2 \end{cases}$$

La formylation de cette substance, 1 heure à 100°, ne révèle aucune fixation d'acide formique ; le groupe SO_2 NH_2 ne réagit donc pas.

Mais les sulfamides utilisées en thérapeutique sont presque toutes dérivées du para-aminobenzène sulfamide et possèdent donc un NH_2 supplémentaire, presque toujours cyclique, susceptible de se formyler. Il faut distinguer :

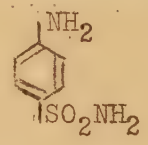
- les sulfamides dont les 2 NH_2 (celui de SO_2 NH_2 et celui du noyau) sont libres ;

- les sulfamides dont seul l'NH_2 nucléaire est libre, le SO_2 NH_2 étant bloqué ;

- les sulfamides dont l'NH_2 nucléaire est bloqué et le SO_2 NH_2 seul libre.

a) Sulfamides à 2 NH_2 libres

Le plus courant, comme le plus simple est le para-aminobenzène-sulfamide :



Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,1950	86,4%
0,1985	86,7%

Ces chiffres sont à peu près identiques à ceux obtenus avec l'aniline et également déficitaires, pour les mêmes raisons : rapidité d'hydrolyse de l'amide formique. La présence du groupe SO_2 NH_2 est donc sans influence sur la réaction.

Il est intéressant de comparer les résultats de l'acétylation pyridinée : celle-ci donne, en effet, des chiffres croissants quand le temps de réaction augmente.

Acétylation pyridinée

prise d'essai	temps	% d'acétylation
0,2112	1 heure	106%
0,1983	2 -	117%
0,2133	2 -	116%

La réaction dépasse donc légèrement le stade de la mono-acétylation : après 2 heures, on a près de 20% de dérivé diacétylé à l'N. Le SO_2 NH_2 doit être mis hors de cause car le même phénomène se reproduit avec l'aniline ou la benzylamine par exemple et nous venons de l'observer au cours de l'acétylation du P.A.S. (p. 137)

Acétylation pyridinée - 1 h. 100°

	prise d'essai	% acétylation
benzylamine	0,2007	104%
aniline	0,2030	107%
	0,1972	106%

b) Sulfamides à SO_2 NH_2 bloqué Ce groupe comprend la plupart des sulfamides usuels. La substitution sur l'N peut être effectuée, soit par un groupement acyl (albucid, irgafène), soit, plus souvent, par une molécule quelconque, généralement azotée.

Les sulfamides à SO_2 NH_2 acylé (-SO_2 NH - CO - R) sont nettement acides à la phénolphtaléine, leur acidité n'étant toutefois titrable qu'en solution fortement alcoolique : le NH est rendu acide par la proximité des 2 groupements - CO et SO_2 qui l'encadrent. Ce caractère acide se retrouve, bien entendu, chez les dérivés formylés.

La formylation a été effectué sur :

l'albucid : $C_6H_4 \begin{cases} NH_2 \\ SO_2\,NH - CO - CH_3 \end{cases}$

l'irgafène : $C_6H_4 \begin{cases} NH_2 \\ SO_2\,NH - CO - C_6H_3(CH_3) - CH_3 \end{cases}$

Tous deux donnent un dérivé formylé sur le NH_2 , peu soluble à froid dans l'acide formique (surtout celui de l'irgafène). Mais l'évaluation , dans les conditions habituelles, de l'acide formique fixé est impossible : même en milieu aqueux et malgré sa faible solubilité, le produit formylé recule lentement le virage de la phtaléine. D'autre part, la nécessité d'avoir un titre alcoolique élevé pour pouvoir doser intégralement l'acidité du SO_2 NH - CO - R empêche d'avoir recours à cette solution.

Enfin, le sulfamide formylé n'est pas suffisamment insoluble - même dans le cas de l'irgafène - pour permettre un dosage gravimétrique.

Parmi les sulfamides à SO_2 NH_2 arylé, les uns sont acides à la phénolphtaléine, comme les précédents, les autres sont neutres vis-à-vis de ce réactif.

Ces derniers sont peu nombreux : nous n'en avons expérimenté qu'un : la sulfaguanidine (Ganidan) :

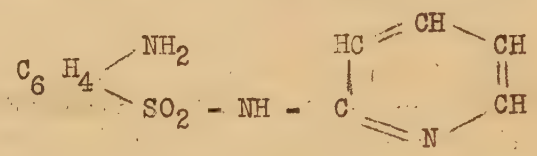
$$C_6H_4 \begin{cases} NH_2 \\ SO_2\,NH - C \begin{cases} NH \\ NH_2 \end{cases} \end{cases} - OH_2$$

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,2028	96,8%
0,2082	97%

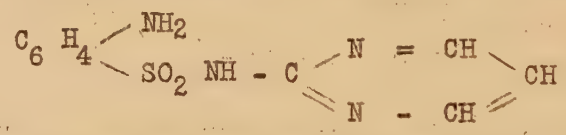
Le taux de formylation est assez élevé, mais il n'est pas certain que le radical $-C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup NH \\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ de la guanidine n'apporte pas de perturbation.

Tous les autres sulfamides envisagés ici manifestent une acidité à la phénolphtaléine. Celle de la sulfapyridine (dagenan) :

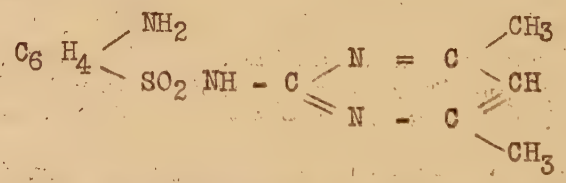


n'est pas titrable en solution aqueuse : le sel de Na qu'elle donne par substitution de Na à l'H acide est alcalin à la phtaléine. L'étude quantitative de sa formylation n'est donc pas possible.

Au contraire, si le radical rattaché du SO_2 NH - est celui de la pyrimidine (méthylée ou non) au lieu de la pyridine, l'acidité du NH devient dosable en milieu aqueux. Il en est ainsi pour la sulfadiazine :



comme pour la sulfa-diméthyldiazine (ou Diazil) :

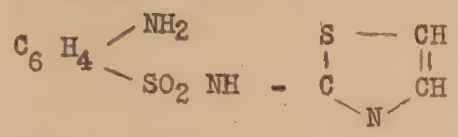


On a alors, en tenant compte de l'acidité propre du sulfamide :

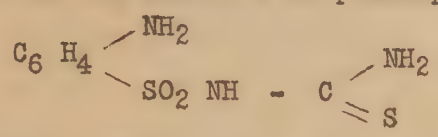
Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. app.
sulfadiazine	0,1957	95,8%
sulfadiméthyldiazine	0,1740	93%

De même, le sulfathiazol (ou Thiazomide) :



dont le sel de Na est neutre à la phénolphtaléine, et le fontamide :



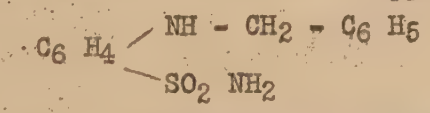
sont susceptibles d'être formylés dans les conditions habituelles :

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

	prise d'essai	% formyl. appar.
sulfathiazol	0,2020	94%
fontamide	0,1832	-

Mais dans le cas du fontamide, un phénomène secondaire se superpose à la formylation : le liquide, dans le tube à essai, prend une teinte opalescente à reflets bleutés, caractéristique de la présence de Soufre colloïdal. Il se crée, à l'intérieur du tube, une pression gazeuse assez forte et l'odeur révèle la formation d'SH_2 . Il y a donc destruction de la molécule de sulfamide ; il apparaît, en outre, que son acidité est supprimée. Quoi qu'il en soit, aucune estimation quantitative n'est possible.

c) Sulfamides à NH_2 nucléaire bloqué — A ce groupe, peu important, appartient la septazine :



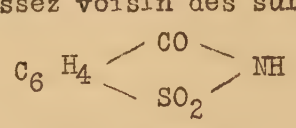
Ici, le SO_2 NH_2 , nous l'avons vu, ne peut entrer en réaction. Mais la substitution sur l'N rattaché au cycle laisse une fonction amine secondaire capable de fixer l'acide formique. Effectivement, on trouve :

Formylation 1 heure à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,2032	82%
0,1930	81,5%
0,1944	80,8%

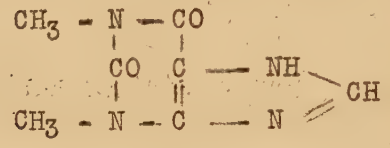
Bien entendu, si le NH_2 nucléaire est acylé, avec formation de NH - CO - R (succinyl-sulfathiazol, par exemple), ce NH devient acide et ne réagit plus avec l'acide formique.

C'est également la raison pour laquelle on ne peut espérer formyler un composé assez voisin des sulfamides, la saccharine ou sulfimide benzoïque :



dont on obtient facilement un sel de sodium.

Il en est de même pour le NH de la théophylline à caractère acide :



Nous nous trouvons ainsi amenés à envisager le comportement d'amides plus simples vis-à-vis de l'acide formique.

AMIDES

Nous avons déjà rencontré plusieurs composés porteurs d'un groupement amide - CO NH_2 (asparagine, ...) sans remarquer pour cela de fixation supplémentaire d'acide formique. Pour nous en assurer, nous avons fait l'expérience sur 2 amides bien différents :

l'acétamide : CH_3 - CO - NH_2

et le nicotamide : N - CO - NH_2

On n'observe en aucun cas de réaction avec l'acide formique au B.M., après plusieurs heures .

Il est cependant un exemple assez particulier d'amide : l'urée $CO\langle^{NH_2}_{NH_2}$ qui peut être considérée comme le diamide carbonique. Avec l'urée, nous avons obtenu une formylation non négligeable, mise en évidence par les chiffres suivants :

Formylation à 100° - H COOH 99,5 %

prise d'essai	temps	H COOH fixé/mol.	% Formyl.app.
0,2100	1 heure	0,791	39,55%
0,2046	1 -	0,783	39,15%
0,1390	2 -	0,794	39,7%
0,1954	2 -	0,798	39,9%
0,2078	2 -	0,77	38,5%
0,3234	2 -	0,785	39,25%
0,1123	3 -	0,801	40,05%
0,1935	3 -	0,791	39 55%

Après 2 heures, et surtout 3 heures de chauffage, on observe généralement une faible pression gazeuse à l'intérieur des tubes scellés.

La concordance de ces résultats est remarquable, quels que soient les temps de réaction, ou la prise d'essai d'urée : ils sont donc limités à une valeur fixe inférieure à 50%, soit parce que la réaction elle-même est limitée à ce taux, soit en raison d'une hydrolyse ultérieure de l'amide.

On peut supposer a priori qu'un seul NH_2 entre en réaction. Et , en effet, il est difficile d'obtenir des dérivés diacylés de l'urée : l'ébullition à reflux d'un mélange d'urée et d'acide formique en excès conduit à la monoformylurée (Béhal).

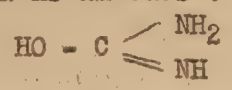
On obtient exceptionnellement la diacétylurée. L'acétylation pyridinée n'atteint que péniblement le deuxième NH_2.

Acétylation pyridinée

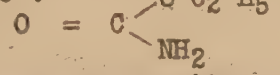
prise d'essai	temps	CH_3 COOH fixé/mol.	% acétyl.
0,2047	1/2 heure	0,873	43,7%
0,2110	1 -	1,24	62%
0,1981	2 -	1.51	75,5%

Mais dans la dernière expérience, une partie de l'urée - ou de l'amide - s'est décomposée en CO_2 , créant une pression gazeuse dans le tube à essai.

Il apparaît donc que les 2 NH_2 de l'urée réagissent différemment à l'acylation, ce qui pourrait s'expliquer par la représentation schématique préconisée par certains auteurs :



Cependant, si l'on étudie l'action de l'acide formique sur l'uréthanne ou carbamate d'éthyle :



on ne retrouve pas, comme on pourrait le prévoir, les mêmes chiffres que pour l'urée, mais des résultats plus faibles :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	% formyl. appar.
0,1982	54%
0,1935	54,2%

Aucune pression ne se manifeste à l'ouverture des tubes ; d'autre part, on ne trouve pas trace d'alcool éthylique, libéré éventuellement sous l'action de H COOH.

Quant à la dulcine, ou p. phénétolurée :

$$O = C \begin{cases} NH_2 \\ NH - C_6H_4 - O\,C_2H_5 \end{cases}$$

elle fournit des valeurs comparables à celles qu'on obtient avec l'urée. Si l'on envisage la possibilité de formylation sur les 2 N , on a :

Formylation 2 heures à 100° - H COOH 99,5%

prise d'essai	H COOH fixé/mol.	% formyl. app.
0,2053	0,815	40,75%
0,2055	0,805	40,25%

Le produit de la réaction sur ce dernier corps insoluble dans l'eau peut être isolé après le titrage : c'est un solide blanc, fondant à 162° ou 164° (dulcine : F = 173°) et présentant la plupart des réactions colorées de la dulcine. Cependant, la saveur sucrée a totalement disparu ; l'acide sulfurique engendre, à son contact, une coloration rouge orangée qui ne se produit pas avec la dulcine. Enfin, contrairement à la dulcine, qui donne un dérivé monoxanthylé (Reif), le produit formylé ne précipite pas avec le xanthydrol.

Un dosage d'N total, sur ce produit, par la méthode de Kjeldahl, indique 12,8% d'N (théorie : 13,4%), pour la monoformyl-dulcine :

$$O = C \begin{cases} NH - COH \\ NH - C_6H_4 - O\,C_2H_5 \end{cases}$$

En réalité, la monoformyldulcine obtenue contient une petite proportion de p.formyl-phététidine, $H\,CO - NH - C_6H_4 - O\,C_2H_5$, provenant d'une hydrolyse partielle de la dulcine. On observe une faible pression gazeuse dans les tubes à réaction, due à la décomposition d'un peu d'acide carbamique libéré par cette même hydrolyse.

D'autre part, le PF du produit formylé devrait être supérieur à celui de la dulcine (173°) : il se trouve abaissé par des traces de formyl- p. phénétidine (f : 69°).

D'ailleurs, l'action de l'acide formique concentré sur la dulcine, à ébullition à reflux, nous a conduit directement, et avec un bon rendement, à la formyl-p. phénétidine.

L'acétylation pyridinée de la dulcine donne :

Acétylation pyridinée - 1 heure à 100°

prise d'essai	CH_3 COOH fixé/mol.	% acétyl.
0,1970	1,435	71,75%

Les deux fonctions aminées sont donc acétylées, du moins partiellement pour l'une d'elle. Comme avec l'urée, il y a formation de CO_2 dans le tube scellé.

Dans l'acétylation pyridinée de l'uréthanne, on n'observe aucune fixation de reste acétyl, la chute de burette au titrage étant la même que pour le témoin. Mais il faut tenir compte du fait que, dans les dérivés acylés de l'uréthanne, le -NH- acquiert un caractère acide très net, capable d'être titré en présence de phénolphtaléine. On a donc, en réalité, une acétylation quantitative.-

Il importe donc de revenir sur les résultats obtenus, par formylation, avec l'uréthanne, dont le taux d'acylation était inférieur à celui de l'urée. La raison en est, sans aucun doute, l'acidité apparue dans la molécule de formyl-uréthanne H CO - NH - COO C_2 H_5 .

Au contraire, la formylurée -comme l'acétylurée - est neutre en solution aqueuse.

Quatrième partie

INTER-ESTERIFICATION DES GLYCÉRIDES PAR L'ACIDE FORMIQUE

Après avoir envisagé la formylation des OH et des NH_2 libres, nous avons pensé à faire agir l'acide formique concentré sur des molécules possédant des OH déjà combinés.

Nous avons ainsi ajouté à la fin de ce travail un chapitre qui représente moins une étude approfondie du rôle que peut jouer l'acide formique dans les phénomènes d'inter-estérification, qu'un ensemble d'expériences capable de donner un aperçu sur ce sujet.

Nous avons renoncé à traiter à fond ce problème, capable, à lui seul, d'être l'objet d'un travail important.

Le point de départ nous fut donné par une publication de Hilditch (1947), dans laquelle l'auteur consacre quelques paragraphes aux phénomènes d'"inter-estérification". Cette modification de structure des glycérides a eu pour origine la recherche d'une graisse artificielle, possédant les caractères d'étalement du beurre que n'a pas la margarine. Cet étalement du beurre est caractéristique de la "structure de ses glycérides et de la présence des acides gras inférieurs saturés, engagés dans les glycérides mixtes avec les types plus courants d'acides gras supérieurs" (Hilditch).

De nombreux procédés furent brevetés pour échanger les radicaux acides des triglycérides, par mélanges de graisses ou introduction de butyroglycérides dans les margarines (Wright, Ségur,...). On réalise ainsi une inter-estérification.

Dans la pratique, celle-ci peut s'effectuer :

- soit par réarrangement de glycérides mixtes provenant de corps gras qu'on mélange ;
- soit par action, sur une graisse, d'un acide gras libre (acide butyrique, aboutissant à la formation partielle de butyroglycéride.

Cet échange se fait sous l'action de la chaleur (250° ou plus), en présence de catalyseurs (certaines argiles ou silices, ou mieux étain métallique ou ses oxydes ou ses sels).

De la même façon, on peut créer des mono- ou diglycérides, à partir de triglycérides mixtes, sous l'action du glycérol : la présence de mono- et diglycérides augmente les propriétés émulsifiantes des corps gras.

Connaissant les propriétés bien particulières et généralement énergiques, dues à la grande réactivité de l'acide formique, nous avons recherché son action sur les triglycérides. L'acide formique déplace-t-il les acides gras des triglycérides, à haute température ? Si elle se fait, cette réaction intervient-elle sur les 3 molécules d'acide, en bloc, en libérant une molécule de glycérine, ou progresse-t-elle par échelons, en formant successivement un di- puis un monoglycéride ?

Pour mettre en évidence, le cas échéant, la libération par étapes des 3 acides estérifiant le glycérol, nous avons dû expérimenter sur un triglycéride mixte. Il existe peu de corps gras contenant une forte proportion de triglycéride à 3 acides différents : le beurre de cacao, d'après Léa, est assez riche en oléo-palmito-stéarine (50 à 60%). Voici la composition donnée par l'auteur :

glycérides saturés (palmito-distéarine, surtout)	2,5%
mono-oléo-glycérides disaturés (oléo-distéarine : 10% - oléo-palmito-stéarine : 50 à 60%)	77%
di-oléo-glycérides monosaturés (di-oléo-stéarine surtout)	16%
trioléine (?)	4%

Nous utiliserons donc comme matière première le beurre de cacao, qui présente, en outre, l'avantage d'être facile à manipuler et à conserver.

Nous suivrons l'action de l'acide formique par des mesures d'indices d'acidité et de saponification.

Le beurre de cacao dont nous sommes partis possédait les caractéristiques suivantes :

PF instantané : 32°

indice d'acidité : 2,83

indice de saponification : 198

Essais préliminaires - Technique adoptée — Nous avons adopté le mode opératoire suivi au cours des premiers essais, sous réserve des temps de chauffage et des températures, que nous avons fait varier par la suite.

Dans 2 gros tubes à essais en Pyrex, dont le fond a été préalablement épaissi au chalumeau, soigneusement recuit et refroidi lentement, on introduit :

2 gr. de beurre de cacao,
2 cc d'H COOH concentré (99,5%)

Chaque tube est scellé avec précaution, en ménageant une pointe effilée et suffisamment épaisse, pour faciliter l'ouverture sans affaiblir la résistance du verre. Les tubes sont introduits dans un four électrique pour Carius, dont le réglage automatique a été fixé à 200° environ.

Après 1/2 heure, l'un des tubes éclate et le chauffage est arrêté : la température intérieure est alors de 215°. Après refroidissement complet, le tube restant est ouvert à la flamme : il y règne une forte pression gazeuse.

A la température ambiante, le contenu du tube se présente sous forme de 2 couches liquides ambrés non miscibles, la couche supérieure assez visqueuse représentant le beurre de cacao fondu, tenant en suspension des particules solides, la couche inférieure moins colorée étant constituée par l'acide formique. Le tout est porté à la glacière : l'acide formique est décanté, la partie grasse solidifiée est lavée abondamment à l'eau chaude, qu'on joint ensuite à l'acide formique.

Ce dernier, évaporé à sec, laisse un très faible résidu brun, non acide, à odeur prononcée de cacao. L'acide formique n'a donc pas dissous d'acides gras.

La partie solide, seule, est à étudier. Après de nombreux lavages, fusion et maintien sous vide desséchant pendant plusieurs heures, les nouvelles caractéristiques sont :

PF : 28-29°
indice d'acidité : 43
indice de saponification : 192

La détermination du PF n'a pas une grande valeur, car le PF d'un corps gras chauffé se trouve généralement abaissé.

Par contre, l'indice d'acidité s'est sensiblement élevé et l'indice de saponification a très légèrement diminué. Ces chiffres ne sont pas modifiés d'une façon notable après un nouveau traitement (lavage, fusion, refroidissement sous vide) destiné à chasser les dernières traces d'H COOH:

indice d'acidité : 41,2
indice de saponification : 194

(L'indice de saponification est déterminé sur la liqueur de titrage de l'indice d'acidité : la prise d'essai est donc la même pour les deux mesures, ce qui élimine les risques d'hétérogénéité et économise la matière première).

On peut tenter d'interpréter ces résultats de la façon suivante, en n'envisageant l'action de l'acide formique que sur l'oléo-palmito-stéarine du beurre de cacao (environ 60%) :

1) Indice d'acidité : Si l'on envisageait le départ d'un seul reste acide du triglycéride mixte (PM ≠ 860), on obtiendrait, pour le mélange de glycérides restants et d'acide gras libre, un indice d'acidité :

$$\frac{56 \times 60}{0,860 \times 100} \neq 39 \quad , \text{ trouvé} = 41\text{-}42$$

2) Indice de saponification : Ici, deux hypothèses sont à comparer :

- si une molécule d'H COOH prend la place de l'acide gras (PM ≠ 275) arraché du triglycéride, l'indice de saponification du nouveau triglycéride (PM ≠ 630) sera augmenté. En effet, le PM moyen du mélange deviendra :

$$860 - \left[\frac{(275 - 46) \times 60}{100}\right] = 723$$

d'où l'indice de saponification :

$$\frac{198 \times 860 \times 100}{723} = \underline{235}$$

- si, au contraire, l'OH de la glycérine, primitivement estérifié par l'acide gras, reste libre, on aura un diglycéride, dont l'indice de saponification sera nettement abaissé :

$$\text{PM moyen : } 860 - \frac{(275 - 18) \times 60}{100} = 706$$

$$\text{indice de saponification : } \frac{198 \times 860 \times 2 \times 100}{706 \times 3} = \underline{161}$$

Or, on a trouvé : 192 - 194 .

Cette valeur de l'indice de saponification du nouveau corps gras représente sensiblement celle qui correspond à 50% de diglycéride et 50% de formyl-diglycéride (196), avec une légère prédominance de diglycéride.

Autrement dit, l'acide formique ne remplacerait la molécule d'acide gras enlevé que dans une proportion à peine égale à 50%.

°
° °

Quels que soient les résultats obtenus, il convient de choisir, si possible, une température de réaction moins élevée, pour diminuer les risques de rupture des tubes. On sait que l'acide formique se décompose par chauffage en tube scellé, dès 150-160° (Engler et Grimm) ; d'après ces auteurs, 10 cc d'acide formique chauffés 8 heures à 150-160° fournissent 300 cc de gaz, dont 98,8% de CO et 1,2% de CO_2 .

On peut, en effet, avoir plusieurs modes de décomposition :

$$\begin{cases} H\,COOH \longrightarrow CO_2 + H_2 \\ H\,COOH \longrightarrow CO + OH_2 \end{cases}$$

$$2\,H\,COOH \longrightarrow HCHO + CO_2 + OH_2$$

Seules les deux premières réactions peuvent se produire dans ces conditions. Mais la proportion de CO et de CO_2 varie avec différents facteurs : température (une élévation de température favorise surtout la décomposition en CO_2 et H_2 : Hinshelwood et Hartley), concentration de l'acide (Adkins et Nissen), nature de la surface du verre, présence de catalyseurs, etc...

Nous avons déjà remarqué une très légère décomposition de l'acide formique concentré, dès la température du B.M. bouillant, après plusieurs heures.

Outre l'inconvénient de la pression gazeuse exercée sur les parois du tube, la formation d'eau peut être gênante pour l'étude de l'action de l'acide formique sur les glycérides. Sous pression, la vapeur d'eau est, en effet, capable de libérer les acides gras des graisses. De toutes façons, elle abaisse la concentration de l'acide formique.

Nous nous sommes donc efforcés de réaliser la réaction sur le beurre de cacao à une température aussi élevée que possible, tout en essayant de réduire le plus possible la décomposition de l'acide formique.

Réaction à 140° - Temps variables

1) 4 h.30 à 140° 2 gr. de beurre de cacao sont chauffés avec 2 cc d'H COOH concentré, dans un tube scellé, selon la technique précédemment décrite. Après 4h.30 à 140° et refroidissement, l'ouverture du tube révèle une assez faible pression gazeuse. Le contenu forme deux couches liquides, qu'on sépare par un séjour à la glacière.

La partie restée liquide est volatile sans résidu appréciable, comme lors du premier essai. La couche solidifiée est abondamment lavée à chaud, refroidie, dissoute dans du benzène qu'on sèche sur $SO_4 Na_2$ anhydre et évapore au B.M., puis sous vide. On trouve alors :

indice d'acidité : 7,93
indice de saponification : 197

Donc, très peu de modification par rapport au beurre de cacao, dont l'aspect même est à peine changé.

2) 30 heures à 140° La pression intérieure du tube à réaction est ici assez forte. L'ensemble ayant été taré au préalable, une deuxième pesée après ouverture du tube révèle une perte de poids de 0 g,28, soit, sur 2 g,44 d'acide formique (2 cc), un pourcentage de 14% environ.

D'autre part, l'une des deux couches non miscibles s'est solidifiée à la température ambiante, indiquant une élévation du PF du beurre de cacao après réaction. La phase inférieure, liquide, est brune et visqueuse. L'addition d'eau dans le tube y provoque un louche, révélant la dissolution d'un peu de matière grasse ou d'acide gras dans la couche liquide, constituée essentiellement d'acide formique. Après séjour à la glacière et séparation du beurre de cacao transformé, le liquide est évaporé sous

vide en présence de potasse, à température ordinaire : il laisse un résidu visqueux, peu coloré, peu acide, mais saponifiable : on peut y mettre en évidence la glycérine, par formation d'acroléine. C'est donc une formine, ou plutôt un mélange de formines, esters formiques du glycérol.

Après lavage et élimination des traces d'H COOH et d'eau, la partie solide se présente sous forme d'une masse cristalline ambrée. Ses caractéristiques sont :

PF : 44 - 45°
indice d'acidité : 117,5
indice de saponification : 117,5

Elles sont donc fort éloignées de celles du produit initial.

Si l'on traite ce produit solide par un excès de solution de CO_3 H Na à 10%, en tiédissant très légèrement, il se forme une solution opalescente qui donne, à la glacière, une masse blanchâtre, homogène, de savon . Par agitation avec l'éther, on obtient une émulsion assez stable, mais l'éther n'extraît à peu près rien : il ne reste donc pas de triglycéride inattaqué. Le CO_3 H Na n'a pas pu les saponifier, s'il en restait, comme nous nous en sommes assurés en répétant la même opération sur le beurre de cacao.

L'indice d'acidité peut indiquer le nombre de molécules d'acide gras arrachées par molécule de triglycéride, pour l'ensemble de ceux-ci. Leur PM moyen étant d'environ 860, on a :

$$x = \frac{117,5 \times 860}{56 \times 1.000} = \underline{1,80}$$

L'H COOH a donc crée une forte proportion de monoglycérides (4/5) et un peu de diglycérides (1/5).

On doit pouvoir évaluer approximativement le nouvel indice de saponification ; mais deux cas se présentent :

- si aucun des OH libérés n'est ré-estérifié par H COOH, l'indice de saponification devient :

$$\frac{198 \times (3 - 1,80)}{3} = \underline{80}$$

- si, au contraire, tous les OH libres sont formylés, ce qui est peu probable, on a :

PM moyen : $860 - \left[(275 - 46) \times 1,8\right] = 448$

indice de saponification : $\frac{198 \times 860 \times 100}{448} = \underline{380}$

On peut, bien entendu, avoir tous les intermédiaires entre ces deux valeurs, selon les proportions de mono- ou de diformine. Le chiffre trouvé (117,5) correspond exactement à l'estérification complète par H COOH de 1 molécule sur 8 des mono- et diglycérides formés. Pratiquement, le nouveau corps gras est donc un mélange d'acides gras et de mono- et de diglycérides (ces derniers beaucoup moins abondants que les monoglycérides). On s'explique ainsi que tout se dissolve en présence de CO_3 H Na, les monoglycérides étant solubles dans l'eau.

Ces conclusions, qui ne tiennent pas compte des glycérides dissous dans l'acide formique ne sont, par conséquent, qu'approchées.

D'autre part, parmi les 3 acides gras, il semble que l'acide oléique reste fixé à la glycérine de préférence aux acides saturés, car une solution alcoolique du mélange solide ne décolore pas sensiblement l'eau de brome.

3) 24 heures à 140° Nous avons effectué un nouvel essai analogue au précédent, en réduisant légèrement le temps de chauffage, mais en ajoutant dans le tube 0 g, 05 de silice (lévilite) desséchée. On observe une perte de poids voisine de celle trouvée plus haut, soit 12% de l'acide formique décomposé.

L'aspect des produits de la réaction est toujours le même, la coloration étant toutefois plus brune (décomposition différente de l'H COOH, en présence de Si O_2 ?). La phase liquide contient de la glycérine, comme ci-dessus.

La partie solide a :

- un PF = 41°
- un indice d'acidité : 98,7
- un indice de saponification : 136,5

La transformation est donc moins poussée que dans l'expérience précédente. La présence de silice n'a pas modifié quantitativement la réaction, comme nous le montrent les courbes des valeurs obtenues, en fonction des temps, tracées plus loin.

Nous avons essayé d'extraire les acides gras libérés : une prise d'essai (0 g. 757) de solide gras, convenablement séchée sous vide est dissoute dans un mélange d'éther et d'alcool. On neutralise par une quantité de potasse alcoolique N/10 calculée d'après l'indice d'acidité, mais de préférence légèrement inférieure à la quantité théorique (12,5).

L'ensemble est évaporé à sec au B.M. ; le résidu est repris par l'éther, qui dissout les graisses inattaquées. Le reste est constitué par les sels de K des acides gras libres : ils sont dissous dans l'eau, qui donne une solution limpide, s'alcalinisant peu à peu (action de l'hydrolyse) . L'addition de ClH forme un précipité se rassemblant en une couche huileuse qu'on extrait à l'éther ; ce dernier, évaporé, laisse un résidu cristallin blanc, dont les caractères sont les suivants :

PF : 51-52°
PM : 301
pas de traces de ClH
pas décoloration de l'eau de brome par la solution alcoolique.

C'est donc un mélange d'acides stéariques et palmitiques, sans acide oléique. Le PM moyen un peu élevé (ac. stéarique : 284 ; ac. palmitique : 256) montre qu'il reste des traces de glycérides. Ceux-ci sont responsables également de l'abaissement du PF, qui devrait être un peu plus élevé ; les acides stéarique et palmitique forment un mélange eutectique, fondant à 55°.

Par recristallisation de ces acides dans l'alcool à 95°, on peut séparer deux sortes de cristaux :

- sur le pourtour du cristallisoir, des petites aiguilles blanches, déposées en premier, et fondant à 56° (peut-être un mélange eutectique) ;

- au centre, de petites houpettes blanches, F : 59-60° (acide palmitique - F : 62°2 ; acide stéarique - F : 69°2). Elles semblent donc constituées par de l'acide palmitique.

4) 74 heures à 140° On obtient qualitativement les mêmes phénomènes que lors des deux précédentes expériences.

Mais, dans les deux séries de calculs que nous avons déduits des chiffres trouvés, nous n'avons pas tenu compte de la phase liquide, qui contenait en solution en mélange de formines. Dans l'expérience présente, nous avons essayé d'évaluer cette teneur.

La perte de poids pendant la réaction était de 22% de l'acide formique introduit :

poids avant réaction :	4 g,45	{ 2 g. beurre de cacao 2 g.45 H COOH
poids après réaction :	3 g.47	
pertes :	0 g.98	(soit 22% de H COOH)
poids de la partie solide (lavée et séchée)	1 g.64	
poids de la phase liquide	1 g.83	

Sur 1 g,22 de liquide acide, décanté, sans addition d'eaux de lavage, la dessication sous vide en présence de potasse laisse un liquide épais, légèrement jaune, à peine acide, pesant 0 g,153.

Une mesure d'indice de saponification sur ce résisu donne un PM moyen de 83 :

$$0\ g,432 \longrightarrow 5^{cc}\ 2\ OH\ Na\ N\ utilisés - \frac{432}{5,2} = 83$$

ce qui correspond à un mélange de monoformine (PM = 120) et de diformine

$\frac{PM}{2} = 74$, comprenant environ 3/4 de diformine pour 1/4 de monoformine.

Pour la portion solidifiée, on trouve :

indice d'acidité : 158,5

indice de saponification : 70,3

D'après l'indice d'acidité, on peut calculer le nombre de molécules d'acide gras enlevées par triglycéride :

$$x = \frac{158,5 \times 860}{56 \times 1.000} = \underline{2,43}$$

On voit donc que certaines molécules sont complètement scindées, avec libération de glycérol. Il est d'ailleurs possible de déterminer quel serait l'indice d'acidité-limite, soit :

$$\frac{56 \times 3 \times 1.000}{860} = 195,3$$

L'indice de saponification doit donc être intermédiaire entre :

$$(1) \qquad \frac{198 \times (3 - 2,43)}{3} = \underline{37,6}$$

et

$$(2) \qquad \frac{198 \times 860 \times 100}{303} = \underline{562}$$

le PM moyen étant :

$$860 - \left[(275 - 46) \times 2,43 \right] = 303$$

si H COOH re-estérifie tous les OH libérés.

La valeur trouvée (70,3) correspond à peu près à la formylation complète de 1 molécule à OH libres sur 16. En réalité, on n'a vraisemblablement que des esters mono- ou diformiques, de même que dans la phase aqueuse.

L'ensemble des résultats ci-dessus peut être représenté sur 2 courbes (indice d'acidité et indice de saponification) en fonction des temps (fig. 25). On voit que l'évolution est régulière. Les 2 courbes tendent vers les limites calculées (0 pour l'indice de saponification - 195,3 pour l'indice d'acidité), mais elles sont encore loin de les atteindre, la vitesse de réaction diminuant progressivement.

Etant donné que, lorsqu'une molécule d'acide gras est libérée, l'indice de saponification s'abaisse d'autant que l'indice d'acidité augmente, on doit toujours avoir :

$$\sum \text{(indice d'acidité + indice de saponification)} = C^{te}$$

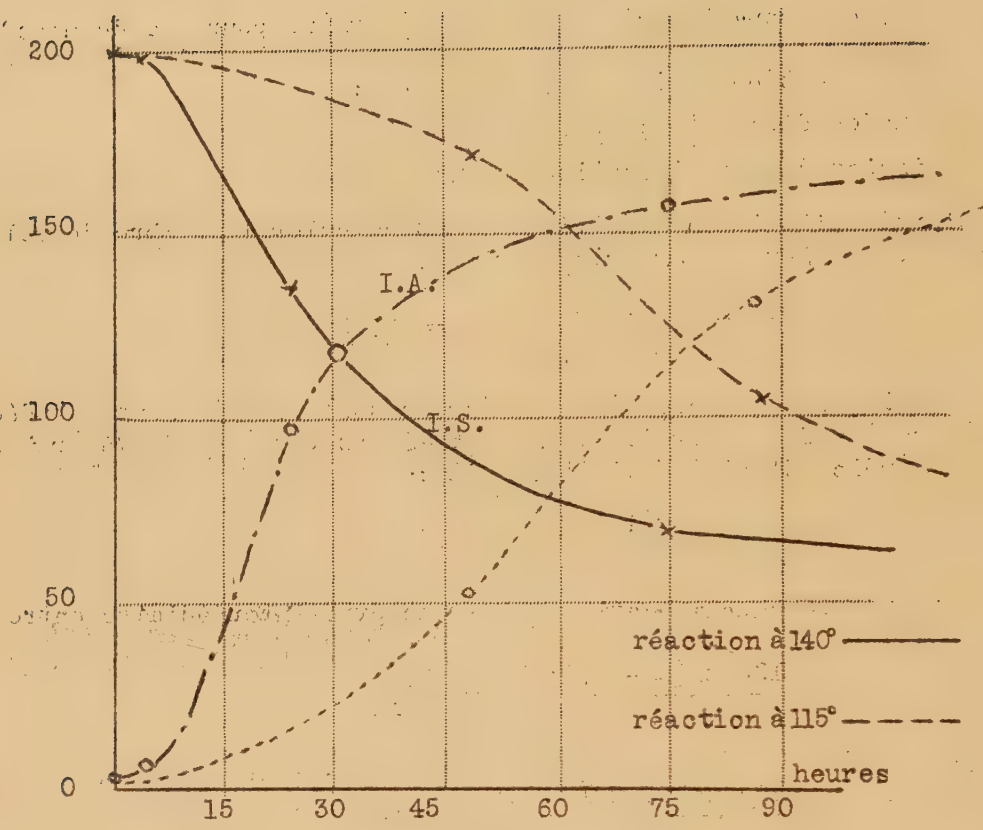


Fig.25

on a pratiquement :

4 h.30 à 140°	:	7,93 + 197	=	205
30 h. à 140°	:	117,5 + 117,5	=	235
24 h. à 140°	:	98,7 + 136,5	=	235
74 h. à 140°	:	158,7 + 70,3	=	229

Beurre de cacao : 2,83 + 198 = 201

(En réalité, les chiffres des indices d'acidité sont tous légèrement trop élevés, car il est très difficile de débarrasser complètement un corps gras de traces d'H COOH. De plus, le titrage direst peut s'accompagner d'une faible saponification qui s'ajoute au véritable indice d'acidité).

Réaction à 115° - Temps variables

La réaction à 140° est assea rapide puisqu'elle atteint en 30 heures 50% des glycérides . Mais une fraction encore assez notable d'acide formique est décomposée. Nous avons alors essayé de maintenir la température à 115-120° : le processus est le même, mais plus lent.

1) 48 heures à 115-120° La pression gazeuse dans le tube refroidi est très faible ; le contenu est, comme dans les premières expériences, séparé en deux couches, l'une liquide, brune, l'autre solide, peu colorée, cristalline.

Une partie aliquotebde liquide acide, évaporée sous vide en présence de potasse, laisse un résidu légèrement brun, visqueux, neutre, représentant 1,4% du liquide total. Par saponification, on obtient un PM = 112, représentant le PM moyen d'un mélange de diformine (1/5) et de monoformine (4/5).

Sur-le-solide, traité de la façon habituelle, on trouve :

{ indice d'acidité : 51,6
{ indice de saponification : 172

Les triglycérides ne sont donc pas tous attaqués, puisqu'on calcule seulement 0,8 molécule d'acide gras libérée par triglycéride. L'indice de saponification permet d'avaluer à 1/4 le nombre de molécules de diglycérides formylées.

En réalité, la réaction est plus compliquée : les glycérides ne sont pas attaqués uniformément. Certains donnent déjà des diformines (retrouvées dans la phase liquide) avant que tous aient perdu leur première molécule d'acide gras.

2) 86 heures à 115° L'acide formique contient, en solution, de la diformine presque seule, le PM trouvé pour le résidu d'évaporation étant 72 (diformine = 74).

Pour le beurre de cacao transformé, on a :

{ indice d'acidité : 131
{ indice de saponification : 109

soit exactement 2 acides gras enlevés par triglycéride.

En portant les chiffres obtenus à 115° dans le graphique établi ci-dessus, on peut esquisser deux courbes dont l'allure doit être la même que pour celles qui représentent la réaction à 140°. La vitesse à 115° est près de 3 fois plus petite qu'à 140°, mais on voit que la limite vers laquelle tendent les deux séries de courbes est la même.

CONCLUSION

I - Toutes les expériences mentionnées au cours de ce travail ont été réalisées avec un acide formique très concentré, contenant au plus 0,5% d'eau (titre pondéral de 99,5 à 99,8%).

Nous avons exposé, dans une première partie, les difficultés auxquelles se heurte la concentration de l'acide formique. Elle exige la mise en oeuvre de moyens énergiques de deshydratation qui risquent d'entraîner une décomposition plus ou moins importante du produit cherché. Les méthodes physiques auxquelles nous avons tout d'abord fait appel se sont montrées insuffisantes pour enlever les 20% d'eau de l'acide commercial titrant 80% d'acide. Il restait donc l'emploi des réactifs deshydratants : nous avons montré qu'il était préférable d'utiliser un agent puissant comme P_2O_5 et de se maintenir à une température et sous une pression telles que la décomposition se réduise au minimum. Nous sommes ainsi parvenus, avec un rendement intéressant, à un acide de haut titre (98%-99%), dont on peut alors parfaire la deshydratation par cristallisation.

II - En étudiant l'estérification par l'acide formique, qui fait l'objet de notre deuxième partie, nous n'avons pas prétendu traiter un sujet nouveau. L'originalité chimique de l'acide formique a suscité de très nombreux travaux, dont nous n'avons relevé qu'une liste encore incomplète. Nous nous sommes attachés plus spécialement à l'aspect quantitatif de la formylation, en la comparant le plus souvent possible à la méthode classique d'acétylation pyridinée de M. Delaby et Melle Breugnot. Nos conclusions ne restent valables que pour le mode opératoire suivi, décrit pages 51-52 (acide formique concentré, en large excès, réaction en tube scellé).

Bien qu'il soit difficile de généraliser les résultats obtenus, l'on peut dire que la formylation est rapidement complète dans la plupart des cas examinés dans le deuxième chapitre. Mais l'hydrolyse des esters formiques est importante pour les alcools primaires, moins prononcée pour les alcools secondaires et, en particulier, les cyclanols, dont certains (menthol) peuvent ainsi être dosés. Dans l'ensemble, lorsque le PM de l'alcool est assez élevé (cholestérol, par exemple), l'ester formique, solide, peut être séparé avant le titrage et le dosage par formylation est préférable à l'acétylation pyridinée.

Les esters d'alcools tertiaires sont plus ou moins décomposés à chaud: deshydratation la plupart du temps, réduction pour les triaryl-carbinols. Quant aux alcools insaturés, leur formylation n'est régulière qu'à froid. Enfin, celle des phénols est difficile et également gênée par l'hydrolyse.

Dans tous les cas, la structure de la molécule hydroxylée joue un rôle dans l'estérification : c'est ainsi que le xanthydrol, alcool secondaire, est réduit par H COOH, phénomène exceptionnel, rencontré seulement avec le triphénylcarbinol.

La présence d'autres groupements caractéristiques exerce aussi une influence considérable. Les polyalcools sont plus ou moins complètement formylés, selon l'accumulation des OH. Nous avons, de même, passé en revue quelques acides-alcools, acides-phénols et amino-alcools.

Parmi les acides-alcools, nous avons fait, dans le chapitre premier, une place particulière aux acides biliaires, par lesquels nous avons commencé l'étude des formylations.

Bien que di- ou tri-hydroxylés, leur PM est assez élevé (environ 400) pour que les OH se trouvent suffisamment éloignés les uns des autres et puissent être facilement estérifiés en totalité. Nous avons examiné l'influence de différents facteurs (temps de réaction, température, présence d'un diluant) sur la formylation, et précisé les conditions optima. Les esters formiques sont hydrolysables, mais étant insolubles dans l'eau, peuvent être séparés par filtration avant titrage acidimétrique de l'excès d'acide formique. Nous avons ainsi mis au point une technique modifiée (p. 59-60) permettant l'évaluation des acides biliaires (libres et conjugués) dans les extraits de bile.

III - Comme l'estérification, la formation des amides formiques fait partie des données classiques. L'étude quantitative, par volumétrie, est gênée, dans le cas des amines aliphatiques, par leur caractère basique. Les amines aromatiques présentent un plus grand intérêt. Là encore, l'obtention d'une réaction complète se heurte à une hydrolyse facile des amides, dans la plupart des exemples rencontrés : amines primaires et secondaires, sulfamides.

La présence d'un -COOH peut apporter des modifications sensibles à la création d'amides : chez les acides aminés aliphatiques, il exerce une action inhibitrice qu'on ne remarque pas chez les acides-alcools. C'est l'inverse dans la série aromatique, où nous avons vu l'absence de réaction sur l'acide salicylique. Au contraire, le -COOH libre favorise ici l'amidification en insolubilisant le dérivé formylé : c'est ainsi que nous avons pu doser l'acide P.A.S., soit par le procédé volumétrique habituel, soit par pesée de l'amide formique, méthode pouvant s'appliquer aux formes pharmaceutiques de ce produit.

Enfin, si l'on met à part l'urée et quelques-un de ses dérivés, les amides eux-mêmes ne fixent pas d'acide formique.

IV - Dans un cinquième et dernier chapitre, nous avons rassemblé quelques résultats expérimentaux sur le rôle possible de l'acide formique dans les phénomènes de trans-estérification. En prenant comme exemple le beurre de cacao, riche en triglycérides mixtes, nous avons démontré que l'acide formique, entre 100° et 150°, est capable de prendre la place d'une ou plusieurs molécules d'acides gras, les acides saturés étant expulsés de préférence aux acides gras insaturés.

°
° °

Au cours de ces quelques expériences, basées sur des réactions communes à l'ensemble des acides organiques, nous avons eu l'occasion de voir, en outre, dans l'acide formique, un déshydratant, un réducteur dans certains cas, ou un agent de polymérisation ou de cyclisation. Ces différents aspects contibuent à affirmer l'originalité chimique de cet acide et reflètent la diversité de son action selon la nature de la molécule tout entière, sur laquelle elle s'exerce.

BIBLIOGRAPHIE

H. Adkins - B.H.Nissen	J. Am. Chem. Soc.	1923-45-809-815
E. André	B.S.C.	1925-37-335-340
G. André	B.S.C.	1899-21-278-285
J. d'Ans - E. Lax	Taschenbuch f.Chemiker und Physiker (Springer-Verlag)	Berlin 1943
I. Balint	Brevet hongrois 105-403 (ds C.A.1933-27-3948)	1er Mars 1933
F.E. Bartell-Ying Fu	J. Phys. Chem.	1929-33-676-687
Badische Anilin und Soda Fabrik	Brevet anglais 217-467 (ds C.A. 1925-19-300)	20 Août 1923
Bataafsche Petrol - Maatschappij	Brevet français 683.088 (ds C.A. 1930-24-4522)	10 Octobre 1929
P. Baud	ds Grignard - Traité de Chimie - Org.(Masson)	1945 - XI - 1457 1491
A. Béhal	B.S.C.	1900-23-745-760
M. Berthelot	(a) Ann. Chim. Phys.	1854-41-216-319
	(b) Ann. Chim. Phys.	1856-46-477-492
	(c) Ann. Chim. Phys.	1861-61-463-468
	(d) C.R.	1864-59-616-618
	(e) Ann. Chim. Phys.	1865- 6-329-442
	(f) B.S.C.	1874-22-440
M. Berthelot - E. Jungfleisch	Traité élémentaire de Chimie Org. (Dunod) - 4° éd.	1898- I . 312-313 et 378
J. Bertram - E. Gildemeister - S.C. Bhattacharyya	J. prakt. Chem.	1894-49-185-196
	Science and Culture (ds C.A. 1949-43-5382-5385)	1947. 13 - 158
E.E. Blaise	B.S.C.	1914-15-661-666
V. Boulez	B.S.C.	1924-35-419-421
M.C.Boswell - H.Corman	Can. Chemistry and Metall. (ds C.A. 1922-16-1393)	1922- 6-63-65
G. Bredig - S.R. Carter	Berichte	1914-47-541-546
E. Calvet	B.S.C.	1932-51-719
A.N.Campbell - J.R.Campbell	Trans.Far. Soc.	1934-30-1109-1114
G. Cesaire	B.S.C.	1949 16-704-705

E. Chabrol - H. Bénard - M. Barièty	Bull. Soc. Médic. Hop. Paris	1929 (8 Février) 220-222
R. Charonnat - P. Blonde	Ann. Pharm. Fses	1945 - 3 - 115-119
H.T. Clarke - D.F. Othmer	Brevet anglais 318.633 (ds C.A. 1930-24-2143)	8 Septembre 1928
W.M. Colles	J. Chem. Soc. London	1906-89-1246-1254
A.S. Coolidge	J. Am. Chem. Soc.	1930-52-1877-1888
F. Cortese - L. Bauman	(a) J. Am. Chem. Soc.	1935-57-1393-1395
	(b) J. Biol. Chem.	1936-113-779-785
M. Cramer	ds Grignard - Traité de Chimie Org. (Masson)	1941-XII- 80-82
L. Cuny	(a) B.S.C. Biol.	1930-12-1298-1321
	(b) Thèse Doct. Univ. (Pharmacie)	Paris - Juin 1930
O. Ch. M. Davis	J. Chem. Soc. London	1909-95-1397-1403
R. Delaby - Y. Breugnot	(a) B.S.P.	1932-39-354-361
	(b) B.S.P.	1935-42-385-391
R. Delaby - S. Sabetay	B.S.C.	1935- 2-1716-1724
J.W. Doebereiner	(a) Ann. Chim. Phys.	1822-20-329-331
	(b) Ann. Chim. Phys.	1833-52-105-112
	(c) Ann. Chem.	1835-14-186-189
A. Duboso	L'acide formique ou Méthanoïque (Dunod)	1912
A. Einhorn - F. Hollandt	Ann. Chem.	1898-301-95-116
C. Engler - J. Grimm	Berichte	1897-30-2921-2926
H. Euler	Z. Physik Chem.	1901-36-405-413
A.J. Ewins	(a) J. Chem. Soc. London	1914-105-350-364
	(b) Biochem J.	1914 -8 - 366-373
A. Faucon	(a) B.S.C.	1906-35-708
	(b) B.S.C.	1909- 5-806
	(c) C.R.	1909-148-38-39
	(d) Ann. Chim. Phys.	1910-19-70-152
E. Fischer - O. Warburg	Berichte	1905-38-3997-4006
F. Flavitzky	B.S.C.	1906-35-478-493
P. Fleury - G. Poirot	J.P.C.	1922-26-87-96

R. Fosse	(a) C.R.	1901-133-1218-1220
	(b) C.R.	1907-145-1290-1293
	(c) Ann. Chim.Phys.	1916-6-13-96
J.B.Garner - B. Saxton-H.O. Parker	Amer. Chem. J.	1911-46-236-240
B. Gauthier-Nguyen Huu Quy	Ann. Pharm. Fses	1947-5-556-568
Gay-Lussac	Ann. Chim. Phys.	1831-46-218-221
Gehlen	Ann. Chim. Phys.	1812-83-208-215
Ch. Gerhardt	Traité de Chimie Org. (Firmin Didot)	1860- I - 241
E. Gildemeister-F. Hoffmann	Les Huiles essentielles (Schimmel & Cie) 2° éd.	1912- I -619-627
A.A. Glagoleva	(a) Byull.Vsesoguz-Khim-Obshchestva im.D.I. Mendeleeva (ds C.A.1940-34-4974)	1939 - n°3-4-41-42
	(b) J. Gen.Chem.URSS (ds C.A.1942-36-2467)	1941 - 11 - 765-767
	(c) J.Gen. Chem. URSS (ds C.A.1946-40-1378)	1945-15-131-134
L.S. Glichitch	(a) B.S.C.	1923-33-1284-1297
	(b) Parfums de France	1924-17-176-178
L.S. Glichitch - Y.R. Naves	(a) Parfums de France	1933-11-216-221
	(b) Parfums de France	1933-11-235-238
M. Goldschmidt	Brevet allemand 86.419 (ds Chem. Zentr. 1896 - 6 (2) - 221)	20 Nov. 1894
H. Goldschmidt - R.S. Melbye	(a) Z. physik. Chem.	1929-143-139-156
	(b) Z. physik. Chem.	1929-143-278-286
M. Gomberg	(a) Berichte	1902-35-1822-1841
	(b) J. Amer. Chem. Soc.	1913-35-200-210
M. Gomberg - L.H.Cone	(a) Ann. Chem.	1909-370-142-209
	(b) Ann. Chem.	1910-376-183-239
M. Gomberg - G.T. Davis	Berichte	1903-36-3924-3927
W. Gossling	Z. f. angew.Chem.	1910-23-869-878
R. Gregory - T.A. Pascoe	J. Biol. Chem.	1929-83-35-42

M.N. Gurvitch - R.A. Vener	Org. Chem. Ind.(URSS) (ds C.A.1938-32-6227)	1938- 5 -35-37
A. Guyot - A. Kovache	(a) C.R.	1912-154-121-122
	(b) C.R.	1912-155-838-841
M. Hamel	(a) Chem. Zentr.	1905-17- 1701
	(b) Chem. Zentr.	1906-19 - 1584
A. Hantzsch	Berichte	1921-54-2573-2613
W.N.Haworth - J. Nelson Ltd	Brevet anglais 281-827 (ds C.A.1928-22-3669)	19 Octobre 1926
A. Henninger	(a) B.S.C.	1873-19 - 145
	(b) B.S.C.	1874-21 - 242
J.T. Hewitt	Berichte	1901-34-3819-3822
T.P. Hilditch	Chimie I[illegible] gras et des cires (Hermann)	1947-289-290
C.N. Hinshelwood - H. Hartley	J. Chem. Soc. London	1923-123-1333-1338
C.N.Hinshelwood - H. Hartley - B. Topley	Proc. Roy. Soc.	1922 - 100 (A) 575-582
W.M. Hoehn - R.B. Moffett	J. Amer. Chem. Soc.	1945-67-740-743
H. Hoerlein	Brevet U.S. 994-465	6 Juin 1911
Hulse-Fischer	Philosoph. Trans.	1670 - 5 - 2063
I.G. Farben industrie	Brevet français 71[illegible] (ds C.A.1932-26-[illegible])	[illegible] Février 1931
Imper. Chem. Industr. Ltd - F.D. Leicester	Brevet [illegible] 332-983 (ds C.A.1931-25-524)	17 Mai 1929
D.C. Jones	J. Soc. Chem. Ind.	1919-38(T)-362-364
B. Josephson	Biochem. J.	1935-29-1519-1525
B. Josephson - G. Jungner	Biochem. J.	1936-30-1953-1959
G.W.A. Kahlbaum	(a) Berichte	1883-16-2476-2484
	(b) Z.physik. Chem	1898-26-577-658
A. Kailan - F. Adler	Mon.f. [illegible]	1933-63-155-185
A. Kailan - G. Brunner	Mon.f. Chem.	1929-51-334-368
A. Kailan - N.H. Friedmann	Mon.f. Chem.	1933-62-284-316
A. Kailan - S. Rosenblatt	Mon.f. [illegible]	1936-68-109-170

H. Kaufmann - P. Pannewitz	Berichte	1912-45-766-776
R. Koepp et Cie	Brevet allemand 600.868 (ds C.A.1934-28-7266)	11 Août 1934
J.J. Kolb - G. Toennies	J. Biol. Chem.	1942-144-193-201
D. Konowalow	Ann. Phys. und Chem.	1881- 14 - 34-52
A. Kovache	Ann. Chim. Phys.	1918- 10 -184-249
R. Kremann	Mon. f. Chem.	1907- 28 -893-900
H. Landolt	(a) Ann. Phys. und Chem.	1862-117 -353-386
	(b) Ann. Chem.	1868- Suppt 6 - 129-181
C.H. Lea	J. Soc. Chem. Ind.	1929-48 (T)-41-46
M. Lecat	(a) J. Chim. Phys.	1930-27- 75-88
	(b) C.R.	1943-217-242-244
T.G. Levi	Gazz. Chim. Ital.	1932-62-709-716
J. Lewkowitsch	Technologie et Anal. Chim. des Huiles, graisses et Cires (Dunod)	1906- I - 361-373
A. Leys	B.S.C.	1898- 19 -472-478
J. Liebig	Ann. Chem.	1836- 17 - 69-75
Lonza elektrizitätswerke	Brevet français 720.052 (ds C.A. 1932-26-3807)	16 Juillet 1931
Lorin	(a) B.S.C.	1866 - 5 - 7-12
	(b) B.S.C.	1866 - 5 - 12-13
	(c) B.S.C.	1870 -14 - 367-368
	(d) Ann. Chim. Phys.	1873 -29 - 367-375
	(e) B.S.C.	1874 -22 - 104-106
	(f) B.S.C.	1875 -24 - 22-24
	(g) B.S.C.	1875 -24 - 436-439
	(h) B.S.C.	1876 -25- 517-521
	(i) B.S.C.	1877- 27 - 548-551
	(j) B.S.C.	1882 -37 - 104-107
Th. M. Lowry - J.O. Cutter	J. Chem. Soc. London	1922-121- 532-545
Ch. Lüdeking	Ann. Phys. und Chem.	1886- 27 - 72-91
V.I. Lyubomilov	J. Chem. Ind. (URSS) (ds C.A. 1944-38-2314)	1941- 18 - 34-35
L. Maquenne	B.S.C.	1888- 50 - 662-664

S. Marks- R.S. Morrell	The Analyst	1931- 56 -428-430
Y. Mayor	Revue de Chimie Ind.	1937- 46 -267-272 et 299-306
N. Menschutkin	(a) Ann. Chim. Phys.	1880- 20 -289-362
	(b) Ann. Chim. Phys.	1881- 23 -14-85
	(c) J. prakt. Chem.	1882- 25 -193-203
V. Merz - J. Tibiriça	Berichte	1880- 13 - 23-33
J. Meyer	Z. Elektrochem.	1909- 15 -506-509
E. von Meyer - Th. Bellmann	J. prakt. Chem.	1886- 33 -18-32
A. Michael	Berichte	1909-42-310-317
A. Michael - K. Wolgast	Berichte	1909-42-3157-3176
L.M. Morrison	J. Lab. Clin. Méd.	1943-28-1503-1507
L.M. Morrison - W.A. Swalm	J. Lab. Clin. Med.	1940-25-739-743
D.F. Othmer	Ind. Eng. Chem. (Anal.)	1932 - 4 - 232-234
P. Petrenko-Kritschenko - N. Bogatsky- N.Lubmann	Z. physik. Chem.	1925-115-289-303
V.L. Peterson - E.S. West	J. Biol. Chem.	1927-74- 379-383
O. Petterson	J. prakt. Chem.	1881-24- 293-310
Ch. Prevost - A.Kirrmann	B.S.C.	1931-49-194-243
A.A. Pryanishnikov - Z.F. Shakhova	J. Gen. Chem. URSS (ds C.A. 1933-27-2672)	1932-2-821-825
A. Quartaroli	Ann. Chim. Applicata	1943- 33 -141-146
J. Rabaté	B.S.C.	1936 - 3 -2112-2116
G. Reif	Z. Nahr. Genussm. (ds C.A. 1924-18-2565)	1924-47-238-248
E. Ricard - H.M. Guinot	(a) Brevet U.S. 1-896-100 (ds C.A.1933-27-2458)	7 Fév. 1933
	(b) Brevet U.S. 1-915.002 (ds C.A.1933-27-4247)	20 Juin 1933
	(c) Brevet français 456.810 (n° prov.)	1941
A. Richardson	J. Chem. Soc. London	1886-49- 761-776
G.M. Richardson - P. Allaire	Amer. Chem. J.	1897-19-149-152
R.E. de Right	J. Amer. Chem. Soc.	1933-55- 4761-4765
F.O. Ritter	Ind. Eng. Chem.	1935-27-1224-1225

H.E. Roscoe	J. Chem. Soc. London	1862 - 15 -270-276
L. Ruzicka - Pl. A. Plattner		
H. Heusser - W. Schlegel	Helv. Chim. Acta	1944 - 27 -186-194
P. Sabatier - A. Mailhe	C.R.	1911-152-1212-1215
S. Sabetay	(a) C.R.	1934-199-1419-1422
	(b) C.R.	1936-203 - 1164
	(c) Ann. Falsif. et Fr.	1936-29-225-227
	(d) B.S.C.	1944-11-103-104
S. Sabetay - Y.R. Naves	Ann. Chim. Anal.	1937-19-35-38
V. Sapojnikoff	J. Russ. Chem. Soc. (ds J. Chem. Soc. London 1894-66-66)	1893-25-109-110
Schering - Kahlbaum A.G.	(a) Brevet allemand 501.833 (ds C.A. 1930-24-4792)	7 Avr. 1925
	(b) Brevet anglais 308.731 (ds C.A. 1930-24-380)	27 Mars 1928
	(c) Brevet allemand 583.764 (ds C.A. 1934-28-1055)	12 Sept. 1933
E.R. Schierz	J. Am. Chem. Soc.	1923-45-447-455
E.R. Schierz - H.T. Ward	J. Am. Chem. Soc.	1928-50-3240-3243
Schimmel & Cie	Berichte von Schimmel	Oct. 1912 - 39-42
H.I. Schlesinger - A.W. Martin	J. Am. Chem. Soc.	1914-36-1589-1620
G.C. Schmidt	Z. physik. Chem.	1891- 7-433-468
C.L.A. Schmidt - A.E. Dart	J. Biol. Chem.	1920-45-415-421
R.F. Schultz	J. Am. Chem. Soc.	1939-61-1443-1447
J.B. Senderens	C.R.	1927-184-856-859
A. Skrabal - A. Sperk	Mon. f. Chem.	1917-38-191-201
D.M. Smith - W.M.D. Bryant	J. Am. Chem. Soc.	1935-57-61-65
L. Smith - H. Olsson	(a) Z. physik. Chem.	1922-102-26-32
	(b) Z. physik. Chem.	1925-118-99-107
Soc. Anon. des distill. des Deux-Sèvres	(a) Brevet anglais 226.822 (ds C.A. 1925-19-2057)	28 Déc. 1923
	(b) Brevet anglais 303.742 (ds C.A. 1929-23-4484)	7 Janv. 1928
H. Staudinger - O. Schweitzer	Berichte	1929-62-2395-2405

R.E. Steiger	J. Biol. Chem.	1930-86-695-702
K. Stephan	(a) J. prakt. Chem.	1898-58-109-121
	(b) J. prakt. Chem.	1899-60-244-254
J.J. Sudborough - J.M. Gittins	J. Chem. Soc. London	1908-93-210-217
S. Takagi	Bull. Chem. Soc. Jap.	1939-14-508-509
J. Timmermans - Mme Hennaut-Roland	J. Chim. Phys.	1930-27-401-442
G. Tobias	Berichte	1882-15-2443-2452
B. Tollens- A. Henringer	B.S.C.	1869-11-394-396
D.E. Tsakalotos	C.R.	1908-146-1146-1149
G. Vavon	B.S.C.	1931-49-937-1016
G. Vavon - J. Ducasse	B.S.C.	1944-11 - 194
A. Verley	B.S.C.	1928-43-469-473
A. Verley-F. Bölsing	Berichte	1901-34-3354-3359
A.A. Vernon	J. Chem. Education	1939-16-20-21
H. Walbaum - K. Stephan	Berichte	1900-33-2302-2308
J.H. Walton- H.M. Stark	J. Phys. Chem.	1930-34-359-366
H. Wenker	J. Am. Chem. Soc.	1935-57-1079-1081
A. Werner	Berichte	1901-34-3300-3311
H. Wieland- W. Kapitel	Z. physiol. Chem.	1932-212-269-277
H. Wieland - G. Reverey	Z. physiol. Chem.	1924-140-186-202
R.J. Williams - A. Gabriel R.C. Andrews	J. Am. Chem. Soc.	1928-50-1267-1271
S. Wrewsky - A.A.Glagoleva	Z. physik. Chem.	1928-133-370-377
S. Wrewsky - N.A.Held - S.A. Scukarev	Z. physik. Chem.	1928-133-377-389
H.J. Wright - J.B. Segur - H.V. Clark - S.K. Coburn - EE.Langdon-R.N.Du Puis	Oil and Soap	1944-21-145-148
O. Zahn	J. prakt. Chem.	1900-61-532-544
A. Zehra	Berichte	1890-23-3625-3635
Th. Zerewitinoff	(a) Berichte	1907-40-2023-2032
	(b) Z.f.Anal. Chem.	1926-68-321-328

TABLE DES MATIERES

Introduction 1

Première partie : Préparation de l'acide formique concentré 3

A - Historique 3

B - Travaux personnels 13

I - Méthodes physiques 14

II - Méthodes chimiques 35

Deuxième partie : Estérification par l'acide formique 43

Travaux antérieurs 43

Chapitre I : Formylation des acides biliaires 48

A - Premiers essais sur les acides biliaires purs 52

B - Modification du mode opératoire 59

C - Application aux extraits de Bile 69

D - Préparation d'acides triformyl-cholique et diformyl-dèsoxycholique purs 71

Chapitre II : Cas-général des substances hydroxylées 72

A - Alcools primaires 72

B - Alcools secondaires 79

C - Alcools tertiaires 85

D - Phénols 96

Applications 98

Polyalcools 107

Alcools à fonctions mixtes 112

Troisième partie : Amidification par l'acide formique 121

A - Amines primaires 121

B - Amines secondaires 127

Amines à fonctions mixtes (amino-acides) 128

Amides 142

Quatrième Partie : Inter-estérification des glycérides par l'acide formique 146

Conclusion 157

Bibliographie 159

Paris, le 2 février 1950

Vu
Le Doyen

R. FABRE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur

J. SARRAILH